UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 — N° 13

Contribution à l'Etude DU Traitement des Leucémies Chroniques par l'Uréthane

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

présentée et soutenue publiquement en Mars 1949

PAR

Charles SÉRIÉ

EXTERNE DES HOPITAUX

LAURÉAT DE LA FACULTÉ

Membres du Jury

MM. TAPIE..... *Président*

ANDRIEU .... } *Assesseurs*

GADRAT ..... }

LAPORTE ....

BAZEX..... *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1949

Charles SÉRIÉ

Contribution à l'Étude du Traitement
des Leucémies Chroniques
par l'Uréthane

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1949, in-8° (76 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 13)

Charles SÉRIÉ

Contribution à l'Étude du Traitement
des Leucémies Chroniques
par l'Uréthane

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1949, in-8° (76 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 13)

Charles SÉRIÉ

Contribution à l'Étude du Traitement
des Leucémies Chroniques
par l'Uréthane

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1949, in-8° (76 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 13)

Charles SÉRIÉ

Contribution à l'Étude du Traitement
des Leucémies Chroniques
par l'Uréthane

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1949, in-8° (76 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 13)

Contribution à l'Etude

du

Traitement des Leucémies Chroniques

par l'Uréthane

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 — N° 13

Contribution à l'Etude DU Traitement des Leucémies Chroniques par l'Uréthane

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

présentée et soutenue publiquement en Mars 1949

PAR

Charles SÉRIÉ

EXTERNE DES HOPITAUX

LAURÉAT DE LA FACULTÉ

Membres du Jury

MM. TAPIE..... *Président*

ANDRIEU .... } *Assesseurs*

GADRAT ..... }

LAPORTE .... }

BAZEX..... *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1949

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	CALVET.
ASSESSEUR		LEFEBVRE.
Doyen honoraire		GORSE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL — MM. MERIEL — MM. MAURIN

MM. GARIPUY, LAFFORGUE, RIBAUT.

CLERMONT, ARGAUD, SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM.	RISER.
Clinique médicale		TAPIE (J.), ROQUES.
Clinique obstétricale		GUILHEM.
Physiologie		SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer		DUCUING.
Physique biologique et médicale		BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NANTA.
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie		LEFEBVRE.
Anatomie		VALLOIS. LAZORTHES.
Histoire naturelle		DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL.
Pharmacie		CAUJOLLE.
Pathologie interne		MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale		ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires		FABRE (P.).
Matière médicale		VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		MERIEL (P.).
Anatomie pathologique		FABRE (J.).
Clinique O. R. L. et de chirurgie maxillo-faciale		CALVET.
Clinique ophtalmologique		CALMETTES.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ
Médecine légale		PLANQUES.
Histologie et Embryologie		BROUSSY.
Médecine Sociale		BOUNHOURE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie		BAISSET.
Anatomie		COULOUMA.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Histologie	MM.	BIMES, ch. de f.
Anatomie		N.
Médecine		GADRAT, DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE.
Chirurgie		RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.). GRIMOUD (M)
Ophtalmologie		DEODATI.
Physique médicale		MARQUÈS.
Pharmacie		COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique		BLANC.
Histoire naturelle et pharmaceutique	Mme	DULUCQ-MATHOU.
Odonto-Stomatologie		CADENAT.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GUILHEM.
Cours d'anatomie physiologique et pathologie élémentaire aux élèves sages-femmes		GUILHEM.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ (P.).
Chimie pathologique		VALDIGUIÉ (P.).
Chimie minérale		BLANC.
Physique pharmaceutique		AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie		BAZEX.
Législation pharmaceutique		BOUISSET.
Clinique de la Tuberculose		MOREL, DAMBRIN P.
Parasitologie		LASSERRE.
Botanique et Cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	MM.	BLANC.
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS.
Pharmacodynamie		BAÏSSET.
Bactérioologie et Hygiène		LAPORTE.
Urologie		LHEZ.
Ophtalmologie		DEODATI.
Neuro-chirurgie		LAZORTHES.
Clinique O. R. L.		CLAUX.

Secrétaire de la Faculté . . . . . ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.

(Délibération en date du 12 mai 1891.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE,

LE DOCTEUR JEAN SERIE

Il fut mon premier maître. Il m'a toujours montré le sens du devoir. Mon ambition sera de l'imiter dans l'exercice de ma profession.

A MA MERE

Elle n'a cessé de se pencher sur mon existence avec une tendresse et un dévouement sans borne. Qu'elle trouve dans ce travail le témoignage de ma grande reconnaissance pour tous les sacrifices qu'elle a consenti pour moi.

A MA GRAND'MERE

A MA FIANCEE

Premier témoignage de ma grande affection.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN TAPIE

Professeur de clinique Médicale
Médecin-chef des hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

Avec toute notre reconnaissance et notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur ANDRIEU

Professeur de Bactériologie
Hygiène et Médecine Sociale

Nous sommes heureux et honorés de le voir siéger à notre Jury.

Nous suivons avec grand intérêt son enseignement et le remercions vivement de l'intérêt qu'il nous porte.

Monsieur le Professeur agrégé J. GADRAT

Médecin des hôpitaux

Qui a inspiré et dirigé notre travail avec une bienveillante sollicitude.

Il fut pour nous un précieux conseiller à qui nous adressons notre sincère gratitude.

Monsieur le Professeur agrégé J. LAPORTE

Nous le remercions de l'attention qu'il a bien voulu porter à nos travaux.

Monsieur le Docteur BAZEX

Chargé de cours à la Faculté

Monsieur le Professeur Jean CALVET

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie
Professeur de Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a toujours suivi au cours de nos études. Nous n'oublierons pas les marques de sympathie affectueuse qu'il nous a témoigné en toute circonstance. Nous le prions d'agréer notre respectueuse reconnaissance.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A NOS CAMARADES D'EXTERNAT

A TOUS NOS AMIS

AVANT-PROPOS

Il nous serait difficile d'entreprendre ce travail, sans au préalable remercier toutes les personnes qui ont bien voulu, soit par leurs conseils, soit par leur contribution nous témoigner une confiance dont nous leur sommes grés :

— Le Centre Régional Anticancéreux et son directeur le Professeur MARQUÈS qui nous a fait l'honneur de nous confier plusieurs leucémiques, Monsieur le docteur NÈGRE sous-directeur du Centre dont les conseils et la grande sollicitude nous ont grandement aidé et touché. Notre camarade le docteur CAPELLINI qui nous a procuré des références bibliographiques. Monsieur le docteur E. WEIL, directeur de la Revue le « *Sang* » pour les renseignements qu'il a bien voulu nous communiquer. Le docteur LYON, le docteur RUFFIÉ, le docteur PINEL qui nous ont confié des malades de leur clientèle. — Madame AMSTER pour son dévouement, le personnel administratif du Centre Anticancéreux, le laboratoire du Service du Professeur TAPIE et mon camarade, R. DUPRÉ, Interne des hôpitaux.

Nous ne pouvons également oublier l'aide précieuse du docteur ASSAILLY dans la tâche ardue des traductions étrangères.

INTRODUCTION

Le traitement des leucémies pratiquement limité jusqu'à ces dernières années à la radiothérapie est venu s'enrichir depuis peu de moyens nouveaux.

Sur le plan physiothérapique une place doit être réservée au phosphore radioactif qui selon les statistiques de Reinhard (67) permettrait d'obtenir des résultats intéressants.

Mais c'est sur le plan chimiothérapique que les plus grands progrès ont été réalisés. Les recherches de ces trente dernières années ont abouti à l'essor de nombreux agents chimiques que l'on peut classer dans le cadre des médicaments cytolytiques. Certains n'ont guère été employés, moins à cause de leur peu d'efficacité que par la marge trop réduite entre les doses actives et les doses toxiques : tels le benzol et la colchicine. En revanche, d'autres substances de découverte plus récente ont permis une utilisation plus large : tels le nitrogène moutarde surtout utilisé dans la maladie de Hodgkin, les diamidines, le diethylstilboestrol, l'alloxane, le thiouracile et l'aminothiazol. Mais de tous ces produits, c'est l'uréthane qui nous semble devoir attirer particulièrement l'attention.

Nous considèrerons successivement les propriétés de ce médicament, son mécanisme d'action sur la lyse leucocytaire, les résultats obtenus sur le plan clinique et hématologique. nous envisagerons enfin la place que peut occuper l'uréthane dans l'arsenal thérapeutique antileucémique.

CHAPITRE PREMIER

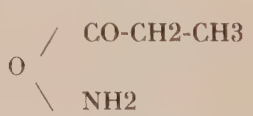
L'URETHANE

I. — Constitution chimique et propriétés.

Sous le nom d'uréthane se groupe une série d'esters organiques de l'acide carbamique appelés ainsi en raison de leurs rapports avec l'urée. Ces corps correspondent à la formule générale :

RO-CO-NH2 (R désigne un radical alcoolique)

Parmi eux, le principal, est l'éthyl-uréthane appelé communément uréthane ordinaire. Il a également reçu d'autres dénominations : carbamate d'éthyle, éther éthylique de l'acide carbamique, enfin éther éthylcarbamique ; le radical R n'est autre que l'alcool éthylique ; sa formule C3 H5 NO2 de poids atomique égal à 89 correspond au chéma suivant :



ce corps a été découvert par Dumas en 1833 qui en a réalisé la synthèse en faisant agir l'ammoniaque sur le chlorocarbonate d'éthyle. On peut également l'obtenir par l'action de l'ammoniaque sur le carbonate d'éthyle à volumes égaux en

vase clos. D'autres méthodes furent employées basées sur le même principe.

L'uréthane ainsi réalisée se présente sous forme de cristaux ou écailles prismatiques incolores de saveur fraîche et un peu amère mais non désagréable, rappelant un peu celle du salpêtre.

Au point de fusion + 51° elle brûle avec une flamme bleuâtre. Au point d'ébullition + 184° elle dégage de l'ammoniaque. Elle se volatilise en quantité considérable à la température ordinaire. L'uréthane est soluble dans l'eau (1 : 0,45) dans l'alcool (1 : 0,60), elle est également soluble dans l'éther, le chloroforme, la glycérine, l'huile de ricin, dans les huiles grasses. En outre, l'uréthane augmente la solubilité dans l'eau du chlorydrate de quinine, cette propriété a été découverte par Gaglio en 1898. Elle figure au Codex français par décret du 30 mars 1922 sous le nom de soluté de quinine-uréthane pour injection hypodermique.

L'uréthane présente des incompatibilités chimiques ; avec l'antipyrine elle donne à la température ordinaire une masse liquide ; avec le β naphtol, elle se liquéfie, de même avec l'acide salicylique, l'exalgine, le salol. D'autres incompatibilités sont à noter avec notamment le pyrogallol, la résorcine, le camphre, le phénol et enfin le thymol.

L'expérimentation de l'uréthane sur le chien a valu à Schmiedeberg (69) de Strasbourg de découvrir ses propriétés narcotiques (1884). Il nota que les doses anesthésiques n'apportent pas de modifications du pouls et de la respiration. Cette action narcotique s'explique par l'affinité de l'uréthane pour les lipides et par sa propriété de diminuer la tension superficielle.

Chittedem montre qu'elle agit sur les combustions organiques en diminuant l'excretion du phosphore, la destruction des albumines. Elle augmente la concentration du sang en gaz carbonique et diminue sa teneur en oxygène. Ces divers travaux amènent Jolly à introduire l'uréthane comme hypnotique dans la thérapeutique courante. Mais bien vite, après avoir joui d'une certaine faveur, l'uréthane est délaissée. La prin-

cipale raison de cet abandon est que pour obtenir un effet réel et constant chez l'homme il faut atteindre des doses très élevées d'où difficulté d'administration et phénomène d'intolérance. Elle est remplacée par les barbituriques. On l'emploie encore comme hypnotique léger chez l'enfant qui se révèle très sensible. En pratique son emploi est essentiellement limité au laboratoire d'animaux où elle cause une rapide et profonde narcose.

Certains auteurs ont montré son pouvoir antimicrobien (Weinstern (78) et Mac-Donald). En solution de 10 à 20 % elle est bactéricide. Les bactéries Cram (-) sont les plus sensibles ainsi que le bacille pyocyanique. L'uréthane aurait pour effet d'empêcher l'action antisulfamidique de l'acide para-amino-benzoïque. L'uréthane à cencentration convenable aurait une influence si marquée sur les bactéries que l'addition des sulfamides dans le traitement des plaies semblerait superflue (1946). Son pouvoir antihistaminique l'a fait employer dans le traitement de l'asthme bronchique.

Sa légère action sur la diurèse n'est pas suffisante pour motiver son emploi dans la gamme des diurétiques. En outre, des examens systématiques ont montré que l'administration d'uréthane diminuait l'élimination de la phénol sulfone phtaléïne.

Au niveau du pancréas, elle provoquerait une certaine dégénérescence entraînant une glycosurie. Enfin appliquée sur la peau après scarification, elle donnerait une vasodilatation des capillaires et des artérioles.

Mais il convient surtout, à côté de ces différentes propriétés, d'insister sur le fait que l'uréthane a une action biologique. De nombreux auteurs ont étudié l'action cellulaire de cette substance ce qui nous amène à considérer, sur le plan chronologique, l'étude de l'uréthane comme substance cytolytique et par là même les différents travaux qui furent à l'origine de l'introduction de l'uréthane dans le traitement des leucémies.

2. — Historique.

C'est à la fin du siècle dernier que Ludford, Geiersbach, Mollendorf et son école mettent en lumière l'action de l'uréthane sur la mitose cellulaire. En 1925 Hawkins (30) et Murphy (57) décrivent une lymphopénie importante obtenue chez les lapins après narcose par l'uréthane, mais cette constatation n'est pas exploitée. Il faut attendre 1939 où Lefèvre (44) dans ses travaux sur les végétaux montre que l'éthyl uréthane, comme du reste les autres esters carbamiques, bloquent la mitose à la métaphase en provoquant des modifications du noyau cellulaire qui devient irrégulier et monstrueux.

Ces travaux sont repris par Mangenot (48), Clark, Taylor, Dustin, Warburg. Templeton et Sexton en 1945 confirment les assertions de Lefèvre. Nettleship et Henshaw (58) remarquent en 1943 une augmentation du pourcentage des adénomes du poumon chez les souris narcosées par l'uréthane. Ces constatations sont confirmées par Jaffe (34) en 1944 qui montre que l'uréthane injectée ou ingérée provoque des adénomes chez certaines races d'animaux qui normalement n'ont jamais montré une néoplasie spontanée. Les observations d'Haddow (28) et Sexton en 1946 montrent dans le cadre des substances caryoclasiques, selon les vues de Dustin, l'action de certains dérivés carbamiques : le phényl uréthane, l'iso-propyl-phényl-carbamate et plus particulièrement l'éthyl uréthane empêchent le développement du cancer spontané du sein chez les souris, ils provoquent des résultats identiques sur le cancer des rats de Walker 256. La structure caractéristique des tumeurs est modifiée et se présente comme une stucture fibreuse avec un large stroma. A la suite de ces constatations purement expérimentales Haddow et Paterson emploient l'éthyl uréthane et l'iso-propyl-phényl-carbamate dans 24 cas avancés de néoplasie maligne de l'homme. Ils ne notent aucune amélioration notable mais constatent la pré-

sence d'une leucopénie plus ou moins marquée chez la plupart des malades.

C'est à la suite de ces observations que Paterson (63), en collaboration avec Haddow, Thomas, Watkinson, traite pour la première fois en avril 1946 des leucémiques par l'uréthane (19 leucémies myéloïdes et 13 leucémies lymphoïdes). Presque tous ces malades présentent une prompte réponse au médicament qui se traduit par une chute rapide des leucocytes dans le sang circulant, les leucémies myéloïdes s'avérant plus sensibles que les lymphoïdes. A ces travaux de l'école anglaise viennent s'adjoindre les travaux suisses. Kartagener (35) en 1946 (Sept.) publie un cas de leucémie lymphoïde traité favorablement par l'uréthane. En novembre 1946, au premier Congrès de la Société Suisse d'Hématologie à Aarau, les résultats publiés par Paterson (63) sont confirmés. Maringer (49), Goodman (26) et Lewis à la même époque publient des résultats analogues. Le deuxième Congrès de la Société Suisse d'Hématologie tenu à Reinfelden en mai 1947 met en lumière les travaux de l'école italienne avec Storti (72), Mauri, Tortori-Masure (74), Torrioli (73) qui présentent une trentaine de cas. Egalement les Suisses Heilmeyer (31), Rohr et surtout Moeschlin (56) et Meili donnent les résultats de leurs expériences personnelles.

En Amérique, une publication importante est faite par Hirschboeck (32), Lindert à la 96me session de l'American Medical Association à Atlantic-City où ils relatent les résultats obtenus sur 25 malades traités (9 leucémies aigües, 9 leucémies myéloïdes,, lymphoïdes et 2 maladies de Hodgkin). Webster (77) également relate l'action de l'uréthane dans 19 cas de leucémies chroniques.

Enfin, en France, durant les derniers mois de 1948 quelques cas isolés de leucémies chroniques traitées par l'uréthane, sont publiés.

CHAPITRE II

Expérimentation et mode d'action de l'Uréthane

Avant d'aborder le chapitre des résultats cliniques de l'uréthane dans les leucémies, il est nécessaire de rappeler les principaux travaux expérimentaux réalisés sur l'animal et l'observation de MOESCHLIN (56) concernant l'action de l'uréthane sur la formule sanguine normale de l'homme. Ce qui permettra de comparer l'action de ce médicament sur les différentes lignées cellulaires sanguines et d'envisager le problème plus délicat du mécanisme d'action de l'uréthane encore controversé mais particulièrement étudié par l'école suisse et italienne.

Dès 1910 WARBURG avait noté le fait suivant : l'uréthane ajoutée à de l'eau de mer contenant des œufs d'oursin (trygolentrotus lividus) empêchait la division cellulaire alors que la consommation d'oxygène de ces cellules était à peine diminuée. Cherchant l'explication de ce fait, l'auteur a trouvé que le mécanisme de cette action résidait dans l'adsorption unimoléculaire du narcotique sur une surface catalytique prenant part aux phénomènes d'oxydation.

De leur côté, KAKUMOTO et EICHI (1933) confirment par leur expérimentation le fait que l'éthyl uréthane empêche certains procédés d'oxydation. HOHL, en 1947, accorde à l'uréthane

pour expliquer l'action de cette substance sur les chromosomes et sur la mitose de Radix, de Vicia Faba, et d'Aelium cepa la propriété de changer l'activité superficielle. Dustin (9) examinant les cellules des glandes de Liberkühn des souris après une seule injection d'uréthane constate la présence de modifications uniquement dans la couche germinative et pense que seules les cellules en mitose ou candidates à la mitose sont lésées. Pour expliquer cet effet, il suppose l'inactivation des carymes (substance nécessaire à la synthèse des thymonucléoprotéïnes) qui prennent part à la prophase. L'auteur se demande si l'effet toxique de l'uréthane sur la mitose pourrait expliquer son action sur les tumeurs et dans les leucémies humaines. Engstrom et Kirschbaum (20) ont étudié l'action expérimentale de l'uréthane chez la souris leucémique. A des souris atteintes de leucémies myéloïdes spontanées ou transmises, ils ont administré de l'uréthane aux doses de 0,2 mgr. par gramme de poids. Les souris ont maigri et au bout de sept jours le nombre des leucocytes est tombé dans un cas de 200.000 à 50.000, dans un autre cas, de 82.000 à 20.000. Mais les ganglions lymphatiques et la rate n'ont pas diminué de volume. Chez les souris normales prises pour témoin, seule une perte de poids a été notée sans modification du chiffre des leucocytes.

Mais à ces différents travaux expérimentaux doit venir s'ajouter l'observation de Moeschlin et Meili (56) sur l'action de l'uréthane dans la formule sanguine normale de l'homme. Chez 20 sujets il a été administré 3 à 4 grammes d'uréthane par jour et per os. La durée de l'observation est de deux mois environ. Les auteurs étudièrent chaque lignée cellulaire en particulier.

Les lymphocytes : dans presque tous les cas présentent au deuxième ou troisième jour du traitement une légère augmentation avec, par la suite, une diminution progressive. Après quatre semaines le taux des lymphocytes en valeur absolue est tombé au 1/5 de la valeur primitive. L'arrêt du traitement entraîne leur réascension et rapidement le chiffre normal est atteint. Tous les patients qui présentèrent une chute très

marquée des lymphocytes furent incommodés pendant la lymphopénie. Il n'a pas été noté de modifications des cellules.

Les granulocytes : dans 10 cas il n'a pas été noté la moindre modification tant dans leur nombre que dans leur qualité. Dans les autres cas, seulement à la troisième semaine, on a constaté une légère diminution ; à la huitième semaine, la diminution n'était que du 1/5 de la valeur primitive. Lorsqu'elle se produit, la chute se porte sur les polynucléaires neutrophiles. Aucune modification morphologique et quantitative des polynucléaires basophiles et éosinophiles ainsi que des monocytes.

La lignée érythrocytaire est très peu touchée. Les globules rouges ne manifestent aucune chute nette jusqu'à la sixième semaine. Dans certains cas, par la suite, légère diminution, mais les réticulocytes et le taux de l'hémoglobine restent constants. Enfin les thrombocytes ne sont nullement modifiés contrairement à l'observation de Lambin. (40)

Ainsi, Moeschlin (56) constate que l'uréthane dans la formule sanguine normale occasionne une diminution des lymphocytes ; les granulocytes sont diminués mais d'une façon beaucoup plus légère ; toutes ces diminutions sont précédées d'une période de stimulation. A l'origine de ces modifications, Moeschlin (56) pense qu'il s'agit d'une atteinte de la mitose cellulaire. L'arrêt des mitoses dans le tissu lymphatique entraîne la chute des lymphocytes. Le fait que l'on ne constate qu'une action dépressive sur les granulocytes normaux alors qu'on peut déceler une chute très prononcée des mitoses sur les granulocytes pathologiques de la leucémie myéloïde, montre à l'auteur que l'on peut parler, dans les limites des doses utilisées, d'une action élective de l'uréthane sur les mitoses des cellules leucémiques. Il est vraisemblable que l'action prématurée du médicament s'exerce sur le déroulement entier de la mitose et non pas seulement sur une phase déterminée comme cela se voit pour la colchicine. Ces résultats ont été récemment confirmés par Guyer et Claus (1947) qui, sur des rats et des souris traités par l'uréthane à une dose unique et forte (1 gr. par kg. de poids en injections intrapéritonéale),

ont trouvé un arrêt net de la mitose de la cornée, arrêt qui s'étendrait à tous les stades et persisterait 8 à 12 heures. Ces données d'une part, l'absence d'augmentation de l'élimination d'acide urique d'autre part, l'absence de modifications morphologiques des cellules, rend l'action de l'uréthane fort invraisemblable sur les cellules complètement développées.

Les variations importantes de susceptibilité individuelle vis-à-vis de l'uréthane sont remarquables et difficiles à expliquer, différents facteurs jouent : la fixation de l'uréthane sur les cellules, sa désintégration et son excrétion présentent de grandes différences individuelles. Egalement joue un rôle capital la commande centrale de la prolifération des cellules normales. Nous savons en effet depuis Hoff et Wespi que les centres régulateurs de la formule sanguine se trouvent dans le cerveau intermédiaire au niveau de l'hypothalamus. Ceci explique la particulière sensibilité à l'uréthane d'un parkinsonien (Moeslin). Il est probable que les lésions postencéphalitiques du diencéphale déterminent une susceptibilité accrue de la moëlle osseuse à l'uréthane.

A la suite de ces observations, nous pouvons avec Moeslin (56) relever trois faits intéressants :

1° l'uréthane agit sur la régénération des cellules sanguines dans le tissu hématopoïétique et non sur les cellules sanguines périphériques, en attaquant la mitose de la cellule leucémique comme l'ont montré Moeslin (56), Storti et Mauri (72). Ces auteurs mentionnent que durant la thérapeutique carbamique la courbe de l'élimination urinaire d'acide urique chez les leucémiques est parallèle à celle du nombre des globules blancs c'est-à-dire qu'elle descend jusqu'à des valeurs très basses par rapport aux valeurs initiales, quand le chiffre des leucocytes se normalise autour de 8 à 10.000. Une telle donnée biochimique constitue un élément de plus pour renforcer la thèse selon laquelle l'uréthane exerce sur le processus leucémique une action qui est surtout d'inhibition centrale médullaire.

2° Il existe une différence très nette de sensibilité des diverses cellules sanguines à l'égard du médicament.

3° Il existe des variations tout à fait nettes de sensibilité de l'hématopoïèse dans les différentes espèces animales. De même que chez l'homme, c'est l'érythropoïèse qui chez les animaux montre le plus de résistance et chez certains c'est aussi la lymphopoïèse qui présente la plus grande sensibilité à l'uréthane. Un fait très intéressant est la différence que MOESLIN (56) peut constater entre le rat qui est presque insensible au médicament et cela pour toutes ses cellules sanguines et le chat qui est extrêmement sensible. Chez ce dernier, non seulement la lymphopoïèse souffre le plus, mais l'uréthane provoque une agranulocytose mortelle ou plus exactement, une panmyélopathie, car les autres lignées cellulaires sont plus ou moins endommagées. Ainsi les cellules normales du chat s'avèrent être extrêmement sensibles à l'uréthane en quoi elles se raprocheraient des cellules pathologiques leucémiques. D'où peuvent venir ces grosses différences de sensibilité de la régénération cellulaire ou ces grandes variations de sensibilité liées à l'espèce dans le règne animal, ou encore cette sensibilité marquée de la granulapoïèse en état de dégénérescence leucémique à l'égard de l'uréthane ? TODT, SCHOENHIMER ont émis l'idée que l'uréthane agit directement sur la synthèse des nucléoprotides et trouble indirectement la prolifération cellulaire. c'est-à-dire, l'apparition des mitoses en altérant la composition des dérivés de la purine. Les variations de sensibilité entre les systèmes cellulaires d'un même individu et entre les diverses espèces animales s'expliqueraient par les différences de structure protéïnique du noyau et du cytoplasme spécifique aux cellules d'une part, et à l'espèce animale d'autre part. Pour les tissus leucémiques, il nous faudrait admettre que la constitution de ces cellules pathologiquement altérées est différente de celle des cellules-mères. Une telle interprétation du mode d'action de l'uréthane n'est point acceptable selon MOESCHLIN (56). En effet, l'uréthane a une activité non seulement paralysante mais aussi nettement stimulante sur la prolifération cellulaire telles sont par exemple : la période

de stimulation au début du traitement des leucoses ou, chez l'homme sain, l'accroissement du nombre des lymphocytes précédant l'effet paralysant, ce qui apparaît clairement chez le chat.

Chez la souris également il semble que l'uréthane donnée à petite doses ait une action plutôt stimulante que paralysante sur la granulopoïèse. De même Bucher (12) a trouvé que dans les cultures de tissus tout au début du traitement à l'uréthane, le nombre des mitoses est augmenté. Cette stimulation très nette de la prolifération cellulaire précédant son inhibition semble bien parler pour un effet direct ou indirect sur la division cellulaire elle-même. Un autre fait vient confirmer cette opinion : on peut expérimentalement provoquer des tumeurs par l'uréthane sur des animaux (Henshaw, Nettleshipp (58), Meyer, Claus, Jaffe (34). Ces deux faits : 1° la stimulation de la prolifération cellulaire précédant l'effet paralysant et 2° la provocation de tumeurs chez les animaux nous semblent nettement en faveur de l'effet de l'uréthane sur la prolifération cellulaire c'est-à-dire sur la caryocinèse elle-même. Cela nous ramène à l'opinion émise déjà par Dustin (8), Ludford et Mollendorf qui considéraient l'uréthane comme un poison mitotique. A ce propos, il est intéressant de rappeler que Vogt (1948) a dernièrement réussi à provoquer par l'uréthane chez la drosophile des mutations qui s'avèrent être héréditaires, soit du type dominant, soit du type récessif.

Keilin et Hartres ont montré en 1939 que l'uréthane a un effet de blocage sur certains enzymes biologiques tels que ceux de la respiration par exemple. La sensibilité très grande, presque élective des cellules mères s'expliquerait alors par une prédominance dans ces cellules de phénomènes de fermentation spécialement lésables par l'uréthane. Torrioli (73) reprend cette théorie. Selon cet auteur, il semble que le mécanisme d'action de l'uréthane soit dû au ralentissement du métabolisme cellulaire, ce qui se manifesterait par un ralentissement et un blocage de la mitose. L'action pharmacologique de l'éthyl uréthane semblable à celle des autres uréthanes, peut être rapportée à une inhibition de la respiration cellulaire

par blocage des déshydrogénases. La respiration cellulaire jouerait selon un double système faisant agir, d'une part, l'action de la déshydrogénase sur l'hydrogène du substratum et, dautre part, l'oxydase sur l'oxygène libre molléculaire. Quastel a démontré que l'uréthane possède une affinité toute spéciale pour la respiration tissulaire et il est intéressant de rappeler à ce propos que Bock, en cherchant à déterminer la consommation d'oygène de la moëlle sternale par la méthode de Warburg a trouvé dans la plupart des cas (24 sur 29) après l'adjonction de 75 à 750 mgr. d'uréthane une diminution très nette de la consommation d'oxygène. Schultze insiste sur le fait qu'une respiration cellulaire intacte est la condition indispensable d'une division cellulaire normale. A ce propos rappelons que l'effet de l'arsenic sur les mitoses est dû uniquement à une diminution de la respiration cellulaire. On sait en effet que l'arsenic peut bloquer le métabolisme des graisses et des hydrates de carbone de certaines cellules en se combinant aux ions sulfhydriles des enzymes correspondant (Welfare).

En admettant que l'uréthane agisse en paralysant certains systèmes de ferment, il est difficile d'expliquer pourquoi son effet paralysant se prolonge souvent d'une façon frappante après l'interruption de la médication. Moeschlin (56) ne semble pas devoir attribuer cet effet prolongé à des différences individuelles de résorption, d'élimination du médicament ; mais il est possible que cet effet prolongé soit dû à une destruction ou une neutralisation presque complète de certaines réserves de ferment indispensable à la vie de certaines cellules. Le fait que des doses relativement petites d'uréthane suffisent expérimentalement à donner naissance à des tumeurs engage à l'employer avec précaution. A notre avis, cet effet carcinogénique de l'uréthane analogue à celui d'autres remèdes agissant sur la caryocinèse, tels que l'arsenic, les rayons X et le radium, nous montre qu'il s'agit bien d'un poison caryolytique ou cytostatique comme le propose Heilmeyer (31) agissant sur la mitose soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire de certains ferments). Il est fort intéressant de constater que l'uréthane aussi bien que les rayons X et le radium

(peut-être aussi certaines substances œstrogènes) ont la faculté tout à la fois d'arrêter l'évolution de certaines tumeurs et celle de les provoquer. Bien que le mode d'action de ces différents facteurs soit très dissemblable, ils ont cela de commun qu'ils agissent tous d'une façon ou d'une autre sur le mécanisme compliqué de la division cellulaire.

Il est frappant de constater que presque tous les moyens physiques ou chimiques qui ont été trouvés jusqu'ici pour lutter contre les tumeurs ont non seulement un effet destructeur sur les néoplasmes mais peuvent au contraire dans certaines circonstances contribuer à leur apparition.

En conclusion de ce chapitre sur le mécanisme d'action de l'uréthane il est difficile de se prononcer d'une façon définitive. Ce qui est certain, c'est :

— que l'uréthane agit sur la mitose cellulaire et électivement sur les cellules dégénérées.

— que, par ailleurs, son pouvoir carcinogénique démontré expérimentalement doit faire utiliser ce médicament avec prudence.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

OBSERVATION I. — *Leucémie myéloïde* (1)

B... (Pierre), 32 ans, mineur.

Histoire de la maladie : En juillet 1947 troubles dyspeptiques avec céphalées accompagnées de vomissements. Le médecin constate une splénomégalie, demande un examen hématologique pratiqué le 22 juillet : hémoglobine 50 % — globules rouges : 1.920.000 - globules blancs : 651.000. Formule sanguine : poly neutro : 20 — baso : 4 — lymphocytes : 0 — métamyélocytes : 20 — myélocytes neutro : 40 — éosino : 4 — promyélocytes : 8 — myéloplastes : 4.

Le 23 juillet hospitalisation au Centre Régional Anticancéreux. L'examen révèle : sujet amaigri, teint subictérique. A la palpation foie très augmenté de volume. Rate palpable sur deux travers de doigts. Appareils cardo-vasculaire, pulmonaire : R. A. S.

Le 30 juillet sont entreprises 17 séances de radiothérapie (850 r en 20 jours. 50 r par séance).

Après le traitement amélioration sur le plan clinique et hématologique. Le 14 janvier 1948 le malade est revu, l'amélioration persiste, la leucocytose est à 15.300, la proportion des cellules jeunes est de 4 %. Le poids se maintient, l'état général est bon.

Le malade revu en juillet, soit un an après le début de l'affection, présente une numération globulaire donnant les chiffres suivants : globules rouges : 4.350.000 — globules

(1) Malade qu'a bien voulu nous confier le Centre Régional Anti-Cancéreux.

blancs : 39.900. Dans le courant de novembre 1948 apparaît une asthénie importante avec douleurs spléniques et anorexie. Le malade est hospitalisé le 2 décembre.

L'état général est médiocre : amaigrissement de 1 kg. en un mois, rate palpable sur deux travers de doigts, douloureuse. Le foie est normal. Pas d'adénopathies.

Temps de saignement et de coagulation normaux. Examen cardio-vasculaire : rien à signaler. T. A. : 13-8. Examen pulmonaire : R. A. S. Urée : 0,40 — B. W. (—)

Examen hématologique du 3 décembre : globules rouges : 3.700.000 — Gl. bl. : 39.300 — Hém. 85 %. Formule sanguine : poly neutro : 29 — éosino : 2 — baso : 3 — lymphocytes : 9 — métamyélocytes : 22 — myélocytes neutro : 20 — baso : 3 — promyélocytes : 18 — myéloblastes : 3.

Le médullogramme donne : polynucléaire neutro : 36 — éosino : 2 — baso : 1 — lymphocyte : 3 — métamyélo neutro : 11 — éosino : 3 — myélocyte neutro : 32 — éosino : 1 — promyélo : 9 — myéloblaste : 2 — érytroblaste : 9 % leucocyte.

Le 4 décembre le malade est mis à l'uréthane par voie buccale. Du 4 décembre au 13 janvier, la dose globale absorbée est de 108 gr. répartie comme suit :

2	grammes	par	jour	pendant	4 jours
3	»	»	»	»	26 »
2	»	»	»	»	11 »

Tout au long du traitement le malade n'a présenté la moindre intolérance, l'appétit est conservé, augmentation du poids de 1 kg. 500. Au dixième jour du traitement, la rate n'est plus palpable, seulement percutable sur la ligne axillaire. Au dix-huitième jour, rate faiblement percutable. Etat général bon ; le malade sort de l'hôpital et continue à domicile le traitement. Deux contrôles hématologiques hebdomadaires. Après une élévation de la leucocytose au 4me jour, diminution progressive. Avec la chute de la leucocytose, on note une disparition progressive des éléments jeunes. Le pourcentage des formes anormales est passé de 64 % à 5 %. En 20 jours de traitement les myéloblastes ont disparu ; au 39me jour plus de promyélocytes. 17 jours après l'arrêt du traitement 5 % de formes jeunes (2 % de métamyélocytes — 3 % de myélocytes). La lymphocytose est passée de 0 % à 26 %.

Le médullogramme de contrôle donne : poly-neutro : 30 — éosino : 1 — baso : 2 — métamyélocyte neutro : 10 — éosino : 3 — baso : 2 — myélo neutro : 17 — promyélo : 1 — myéloblaste : 1 — lympho : 10 — monocyte : 6 — érythroblaste : 16 %.

A compter du 15 février le malade sera mis à un traitement d'entretien : 1 gr. par jour tous les deux jours pendant 15 jours.

Tableau des numérations et formules sanguines :

Obscur I	3.12.48	7.12.48	9.12.48	11.12.48	14/12/48	17.12.48	20/12/48	23.12.48	4.1.49	7.1.49	11.1.49	15.1.49	28.1.49	1.2.49
H.E.M	85%	85%	85%	85%	85%	85%	85%	80%	90%	90%	95%	95%	90%	90%
G.R	3700.000	3.900.000	3900000	4100000	4300000	4200000	4280000	3600000	4700000	4420000	4300000	4700000	4300000	4400000
G.B	39300	61.100	66100	56500	56300	54100	54300	53000	41500	34000	28100	13600	4900	6200
Polynucléaires	29	33	49	48	52	51	54	52	60	59	61	61	61	70
éosinophiles	2	0	5	2	1	3	1	0	1	2	1	2	3	1
basophiles	3	2	1	2	6	3	2	7	5	3	1	3	1	1
Lymphocytes	9	4	7	8	10	1	3	4	9	12	7	18	26	19
Monocytes	0	0	4	0	4	3	2	2	3	5	5	5	6	4
Myélocytes neutrophiles	22	16	10	17	17	20	15	17	10	11	5	4	1	2
éosinophiles	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
basophiles														
Myélocytes neutrophiles	20	25	17	21	10	12	12	13	9	7	8	4	3	3
éosinophiles		1	3											
basophiles						3	3	1						
Promyélocytes	18	13	4	1		3	7	3	3	1	1			1
Myéloblastes	3	5		1		1	1	1						
Doses d'arsénic	Avant le traitement	4e jour 8 gr.	6e jour 14 gr	8e jour 20 gr	11e jour 25 gr	16e jour 38 gr	17e jour 47 gr	20e jour 55 gr	32e jour 90 gr	35e jour 86 gr	39e jour 104 gr	41e jour arrêt du traitement 108 gr	13 jours après le traitement	17e jour après le traitement

OBSERVATION II. — *Leucémie myoloïde* (1)

R... (Roger), 26 ans, monteur en chauffage.

Antécédents : Bacillose évolutive en 1944 traitée par pneumorax à droite, thoracoplastie à gauche.

Histoire de la maladie : Début en octobre 1946, splénomégalie avec douleurs sternales et asthénie, examen hématologique : globules rouges : 3.044.000 — réticulocytes : 6,6 — hématies nucléées : 2,5 — globules blancs : 466.000 — hémoglobine : 85 %. Formule sanguine : poly neutro : 45,75 — éosino : 4,5 — baso : 2,5 — lympho : 1 — mono : 0,15 — métamyélo : 6,25 — myélo neutro : 28,25 — éosino : 9,5 — promyélo : 2 — myéloblaste : 5.

Traitement : 10 séances de rœntgenthérapie (2.000 r en 22 jours).

De cette époque à juillet 1948, 5 récidives stoppées par radiothérapie.

Début septembre nouvelle poussée, le malade est mis au nitrogène moutarde. La leucocytose est à 83.000. Il est pratiqué 3 injections endoveineuse. Après chaque injection : nausées, violentes douleurs épigastriques, anorexie. A la troisième injection température à grandes oscillations : réveil de la bacillose : état général alarmant (streptomicine).

Dans les jours qui suivent, après brusque élévation de la leucocytose, descente progressive. Amélioration importante de l'état général. Dès le début d'octobre, malgré une amélioration nette cliniquement, ascension de la leucocytose qui traduit une nouvelle poussée.

Le malade est revu début décembre, l'asthénie est importante. La rate atteint l'arcade fémorale, elle est dure, tendue, douloureuse. Examen hématologique : globules rouges : 4.600.000 — globules blancs : 77.300 — hém. 80 % — Formule sanguine : poly neutro : 50 — éosino : 1 — baso : 8 — limpho : 1 — mono : 0 — métamyélo neutro : 10 — baso : 1 — myélo neutro : 15 — baso : 3 — promyélo : 6 — myéloblaste : 5. Médullogramme donne : poly neutro : 48 — éosino : 2 — baso : 4 — lympho : 0 — mono : 0 — métamyélo neutro : 10 — éosino : 3 — myélo neutro : 20 — éosino : 1 — baso : 4 — promyélo : 6 — myéloblaste : 2 — érythroblaste : 5 %. Nombreuses hématies nucléées, sans anisocytose.

Le 10 décembre traitement à l'uréthane au taux de :
2 grammes par jour pendant 35 jours
3 » » » » 20 »
au total 55 jours de traitement. Dose globale : 130 gr.

(1) Malade qu'a bien voulu nous confier le Centre Régional Anti-Cancéreux.

Au 7me jour apparaissent asthénie, dyspepsie qui diminuent et s'estompent dans les jours qui suivent. Sur le plan clinique la rate rétrocède rapidement, au 8me jour le bord inférieur splénique est à 3 travers de doigts de l'ombilic. Mais au 14me jour on note une reprise du volume de la rate avec douleurs dans l'hypochondre gauche. Sur le plan hématologique on note dès le début du traitement une accentuation de la basophilie déjà préexistante qui au 15me jour atteint 30 %. La formule s'améliore en ce qui concerne les formes jeunes. Mais à partir du 23 décembre 1948 la leucocytose ébauche une réascension avec dans les jours qui suivent une nouvelle augmentation des formes jeunes. La basophilie reste importante. L'état général bien que bon, semble légèrement décliner. L'anorexie est importante. Le poids, après une augmentation de 1 kg. reste stationnaire. Le 14 janvier on augmente de 1 gr. la dose quotidienne, malgré cela la poussée subaigüe ne semble pas jugulée. Début février on note une certaine stabilisation de la formule et de la leucocytose aux environs de 110.000. Le médullogramme du 31 janvier donne : poly neutro : 37 — éosino : 13 — baso : 13 — lympho : 0 — mono : 0 — métamyélo : 10 — myélo : 1 — promyélo : 8 — myéloblaste : 3 — cellules souches : 4 — série rouge : 34 éléments % blncs, proérythroblastes : 3 — érythroblaste baso : 14 — érythroblastes polychromatophiles : 6 — érythroblastes orthochromatophiles : 14. Anisocytose marquée avec tendance nette à la macrocytose et même à la mégalocytose.

Le 2 février l'uréthane est arrêtée, le malade est mis à la radiothérapie générale (4 séances de 10 r chacune).

Amélioration rapide sur le plan hématologique avec rétrocession de la leucocytose aux environs de 30.000 malgré de très faibles doses de rayons X. Amélioration de l'état général.

N. B. — A compter du 15 janvier, la thrombocytose qui était à 300.000 monte progressivement à 1.450.000 plaquettes. Les temps de saignement et de coagulation ne sont pas modifiés.

Tableau des numérations et formules sanguines :

Observ. II	9-12-48	11-12-48	14-12-48	17-12-48	20-12-48	23-12-48	27-12-48	30-12-48	4-1-49	17-1-49	25-1-49	29-1-49	2-2-49	12-2-49
Hemo.	90 %	90 %	95 %	90 %	90 %	90 %	85 %	90 %	90 %	90 %	95 %	90 %	90 %	90 %
G.R	4.600.000	4540.000	4.800.000	4.200.000	4.300.000	4.300.000	4.000.000	4290.000	4200.000	4200.000	4.500.000	4200.000	4150.000	4000000
G B	77.000	82.500	74.500	64.700	54.500	34.600	40.300	35.600	38.900	45.700	88.900	95.700	118.000	116.000
poly neutro	50	50	53	45	61	39	40	35	38	39	31	30	33	29
Eosino	1	15	20	19	21	20	21	22	18	20	15	15	12	13
baso	8	9	10	18	17	26	30	30	29	29	27	28	28	31
Lympho	1	0	0	6	3	6	5	3	6	4	2	2	1	1
mono	0	0	0	1	0	1	1	2	0	1	0	0	1	1
meta. neutro	10	12	9	5	4	4	2	5	4	4	11	10	12	10
Eosino	1										2	3	1	
myelo neutro	15	7	6	2	4	4	1	3	9	8	12	11	8	10
Eosino	3		1											
Promyelo	6	3	0	2	0	0	0	0	0	1	0	1	2	1
myeloBl.	5	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
Doses d'Urethane	Aut à trait.	2e jour 4gr	5e jour 10gr	8e jour 16gr	11e jour 22gr	14e jour 30gr	18e jour 38gr	21e jour 44gr	26e jour 54gr	39e jour 84gr	47e jour 112 gr	51e j 124gr	55e j. 136gr Arrêt. urethane	R.X.

OBSERVATION III. — *Leucémie myéloïde* (1)

L... (Joseph), 40 ans, chauffeur.

Histoire de la maladie : Début en juin 1948, douleurs dans l'hypochondre gauche avec épitaxis répétées et asthénie importante. Rate palpable. Examen hématologique du 3 juin : hématies : 3.100.000 — leucocytes : 100.000 — hém. 70 % — hématies nucléées : 0,5 % leucocytes. Formule sanguine : poly neutro : 59 — éosino : 1 — baso : 1 — lympho : 4 — mono : 1 — métamyélo : 16 — myélo neutro : 13 — éosino : 1 — promyélo :: 3 — myéloblaste : 1.

Traitement : 12 séances de rœntgenthérapie. Amélioration manifeste. En août 1948 nouvelle poussée, leucocytose à 61.000. A nouveau radiothérapie mais cette fois sans grand succès tant sur le plan clinique qu'hématologique ; la leucocytose se maintient à 60.000 avec 40 % d'éléments anormaux.

Le malade entre le 26 novembre dans le service du Professeur TAPIE avec une légère anorexie et douleurs spléniques accusées. L'examen révèle une splénomégalie importante ; le bord inférieur de la rate est à un travers de doigt de l'ombilic. Examen ganglionnaire : pas d'adénopathies. Ex. pulmonaire, digestif, cardio-vasculaire : R. A. S. Temps de saignement, temps de coagulation normaux.

Le 7 décembre 1948 l'examen hématologique donne : globules rouges : 4.820.000 — globules blancs : 98.800 — hém. : 70 % — formule sanguine : poly neutro : 45 — éosino : 3 — baso : 1 — lympho : 1 — mono : 2 — métamyélo : 15 — myélo : 32 — myéloblaste : 1 — Urée : 0,30 — B. W. (—) — urines : albumine — sucre : 0 — fond d'œil : R. A. S.

Le 8 décembre le malade est mis à l'uréthane aux doses suivantes :

2 grammes par jour pendant 4 jours
3 » » » » 22 »
4 jours d'arrêt
3 grammes par jour pendant 8 jours
2 » » » » 4 »

au total 106 gr. d'uréthane en 42 jours. Au 8me jour du traitement régression importante de la rate qui déborde le rebord costal de deux travers de doigts Légère anorexie du malade qui s'accentue dans les jours qui suivent. Le 23 décembre la rate n'est plus perceptible au palper, la douleur splénique a disparu, l'état général est bon. Le 30 décembre la leucocytose

(1) Malade qu'a bien voulu nous confier le Service du Professeur **Tapie.**

diminue sensiblement. Le 4 janvier l'anorexie s'accompagne de quelques nausées, le malade interrompt le traitement. Dès le lendemain, l'appétit revient, les nausées cessent. Le 7 janvier l'uréthane est reprise. La leucocytose baisse rapidement. La rate est indolore. Le malade sort de l'hôpital le 15 janvier. Revu le 10 février : état général bon mais reprise de la leucocytose avec apparition de formes jeunes. Malade mis à un traitement d'entretien. (1 gr. par jour durant 15 jours.)

Tableau des numérations et formules sanguines :

Obsen. III	7-12-48	15-12-48	17-12-48	19-12-48	30-12-48	4-1-49	8-1-49	17-1-49
Hem.	80 %	80 %	80 %	80 %	80 %	85 %	90 %	90 %
G.R	4.820.000	5.220.000	4.750.000	4.550.000	3.310.000	4.400.000	5.000.000	4.000.000
G.B	98.800	57.600	69.200	79.000	52.000	23.000	22.200	13.800
Poly neutro	45	37	42	56	58	60	61	74
éosino	3	3	3	2	2	1	6	3
baso	1	3	1	2	2	6	8	0
Lympho	1	0	1	1	2	2	1	1
mono	2	0	2	4	3	3	4	5
méta neutro	15	19	15	4	6	5	4	3
éosino							2	
myélo neutro	32	35	32	27	22	20	13	14
éosino				2	2			
baso								
gros myélo		1	2	0	0	1	0	0
myéloblaste	1	1	0	3	3	2	1	0
Doses d'uréthane	Avant le traitt.	8e jour 2 gr	10e jour 28 gr	12e jour 32 gr	23e jour 74 gr	28e jour 74 gr	32e jour 80 gr	41e jour 104 gr Arrêt.

OBSERVATION IV — *Leucémie myéloïde* (1)

D... (Basile), 46 ans, industriel.

Histoire de la maladie : En octobre 1945 colique néphrétique à gauche. En avril 1946 nouvelle colique, le diagnostic est affirmé devant l'élimination de calculs chez un homme de 110 kg. pléthorique et gros mangeur. Dans les 6 mois qui suivent, asthénie importante avec amaigrissement de 15 kgs. En août 1946 diagnostic d'une splénomégalie importante.

Le 11 décembre 1946 le malade est vu par le Docteur RUFFIE qui note : état général bon, teint rosé, légère asthénie, douleurs dans l'hypochondre gauche. Grosse rate palpable,

(1) Malade qu'a bien voulu nous confier M. le Dr Ruffié.

foie hypertrophié. Examen hématologique : globules rouges : 2.584.000 — globules blancs : 244.000. Traitement : 3 séances de rœntgenthérapie. En janvier 1947 on note un mieux mais rechute trois mois plus tard. En juin le malade part pour les U. S. A. à St-Louis (Illinois) où il reçoit un traitement au phosphore radioactif (une prise unique par voie buccale). Trois mois plus tard, le malade est revu par le Docteur RUFFIE, la rate est seulement percutable. Poids : 100 kgs. — B. W. pratiqué en octobre, fortement positif (spécificité contractée un mois auparavant. Présence de tréponème sur accident primaire). Examen hématologique : globules rouges : 4.111.000 — globules blancs : 42.800 — formule sanguine : poly neutro : 52 — baso : 1 — lympho : 9 — mono : 7 — métamyélo : 3 — myélo : 22 — promyélo : 6.

Il est administré au malade du benzol en capsule contenant 0,50 de benzène officinal. Les résultats sont bons, mais passagers. En janvier 1948 nouvelle récidive traitée par radiothérapie. La syphilis est traitée par 5.000.000 d'unités de pénicilline.

Le 2 décembre 1948 le malade nous est confié par le Docteur RUFFIE. A cette date l'examen montre : douleur splénique importante avec léger œdème malléolaire accompagné d'asthénie. La rate est percutable. Examen hématologique : hém. : 75 % — globules rouges : 3.776.000 — globules blancs : 534.000 — formule sanguine : poly neutro : 65 — éosino : 1 — baso : 6 — lympho : 6 — mono : 1 — métamyélo : 30 — promyélo : 11 — myéloblaste : 2 — L'état général est bon, teint coloré, appétit conservé, poids : 100 kgs.

Le malade est alors mis à l'uréthane aux doses suivantes :

2 grammes par jour durant 4 jours
1 gr. 50 » » » 6 »
2 grammes » » » 9 »
arrêt du traitement : 7 jours
1 gr. 50 par jour durant 15 jours
arrêt du traitement : 8 jours
1 gr. 50 par jour dose poursuivie encore actuellement.

Au 4me jour du traitement léger vertige, la dose quotidienne est diminuée à 1 gr. 50. Le malade poursuit son activité professionnelle. Au dixième jour l'asthénie disparaît. Les douleurs osseuses et spléniques rétrocèdent. Les examens hématologiques montrent une diminution importante et rapide de la leucocytose, l'appétit est toujours excellent. Le 24 décembre, le malade présente une nouvelle colique néphrétique avec élimination de calculs. Le traitement est interrompu huit jours. Au 54me jour du traitement, après plusieurs interruptions, le malade a absorbé 67 grammes d'uréthane. Le médicament est supporté sans le moindre signe d'intolérance. Les

phénomènes douloureux du début ont complètement disparu. Le dernier examen montre une augmentation importante du nombre des globules rouges (plus de 1 million). Quant à la leucocytose, elle est passée de 530.000 à 40.000.

Le traitement se poursuit.

Tableau des numérations et formules sanguines :

Obsv. IV	3-12-47	8-12-47	14-12-47	21-12-47	27-12-47	3-1-48	7-1-48	22-1-48	4-2-48
Hém.	80%	80%	80%	80%	90%	90%	90%	90%	95%
G.R.	3.770.000	3.020.000	3.000.000	3.500.000	3.800.000	5.125.000	4.900.000	4.940.000	4.900.000
G.B.	530.000	350.000	105.000	95.000	80.000	78.000	58.400	40.000	41.000
Polynucléaires	65	37	40	37	46	48	50	55	68
Eosino.	1	6		1	1			3	
Lympho	4	3	5	1	2	3	3	2	2
Mono.	3	1	2	0	3	3	2	0	2
Méta.	0	40	30	37	24	22	29	28	16
Myélocytes	14	14	15	20	20	18	15	12	4
Promyélo	11	11	9	8	3	3	1	0	2
Myéloblast.	2	0	0	1	0	0	0	0	0
Doses d'orthoxine	Avant le traitt.	4e jour 8 gr.	10e jour 13 gr.	17e jour 30 gr.	23e jour 35 gr	30e jour 40 gr	34e jour 45 gr	54e jour 68 gr.	59e jour 77 gr.

Observation V. — *Leucémie myéloïde* (1)

L... (Emile), 50 ans, maçon.

Histoire de la maladie : Début mars 1943, fatigue générale dyspnée, splénomégalie. Hospitalisation en août. Examen hématologique donne : globules rouges : 3.265.000 — globules blancs : 216.000 formule sanguine : 31 % de formes jeunes.

Le 16 août rœntgenthérapie (150 r en 13 jours — irradiation totale). Quelques jours plus tard amélioration.

D'août 1943 à novembre 1948 on note 4 rechutes, toutes jugulées par radiothérapie, qui ont respectivement lieu en juin 1944, août 1945, juin 1946 et octobre 1947.

Le 10 décembre 1948 asthénie avec douleurs spléniques,

(1) Malade qu'a bien voulu nous confier le Centre Régional Anti-Cancéreux.

Tableau des numérations et formules sanguines :

Obsern. V	10-12-48	14-12-48	17-12-48	20-12-48	23-12-48	27-12-48	30-12-48	4-1-49	7-1-49	14-1-49	20-1-49	27-1-49
Hem.	80%	80%	80%	80%	85%	85%	80%	80%	80%	89%	85%	90%
G.R.	3.700.000	3.400.000	3.300.000	3.800.000	3.600.000	3.600.000	3.800.000	3.800.000	3.600.000	3.800.000	3.800.000	4.200.000
G.B	144.800	107.800	105.400	109.800	116.300	88.000	77.900	27.700	25.800	13.100	9.900	6.200
Poly. neutro	52	52	50	42	36	41	65	75	73	82	87	78
éosino	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
baso	4	4	10	8	8	5	6	9	3	3	4	5
Lympho.	3	2	3	1	0	5	2	0	1	2	0	6
monocytes	0	0	0	0	0	1	1	1	4	4	3	5
méta neutro	25	22	29	29	30	24	19	10	15	5	4	2
baso		1	1									
myélo. neutro	10	13	16	14	19	17	7	5	3	3	2	2
éosino	0,5	2			1							
Promyélo.	4,5	2		5	5	2	0	0	0	0	0	0
Myéloblastes	1	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Doses d'uréthane	Avant le trait.	5e jour 11 gr	8e jour 20 gr	11e jour 29 gr.	14e jour 38 gr.	18e jour 50 gr.	21e jour 59 gr.	26e jour 74 gr.	29e jour 83 gr.	36e jour 94 gr. Arrêt	6e jour après trait.	13e jour après H.

rate débordant le rebord costal de un travers de doigt. Examen hématologique : temps de saignement, temps de coagulation normaux. Globules rouges : 3.700.000 — globules blancs : 144.800 — formule sanguine : poly neutro : 52 — baso : 4 — lympho : 3 — mono : 0 — métamyélo : 25 — myélo neutro : 10 — éosino : 0,5 — promyélo : 4,5 — myéloblaste : 1.

Le malade est mis à l'uréthane aux doses suivantes :

2	grammes	par	jour	durant	4 jours
3	»	»	»	»	25 »
2	»	»	»	»	7 »

Le malade n'est pas hospitalisé et suit le traitement à domicile. Contrôle hématologique bi-hebdomadaire. Durant les 36 jours du traitement au cours duquel le malade absorbe 94 gr. d'uréthane, il continue son activité professionnelle et ne présente le moindre signe d'intolérance. Au 15me jour du traitement, après une période de latence, diminution de la leucocytose. Le 14 janvier le traitement est suspendu. Au cours du traitement l'asthénie a disparu. A la date du 27 janvier 1949, excellent état général, rate seulement percutable.

OBSERVATION VI. — *Leucémie myéloïde* (1)

S... (François), 50 ans, Viticulteur.

Histoire de la maladie : Début avril 1945 anorexie importante avec amaigrissement (20 kgs) œdème malléolaire, douleurs au niveau du tibia, splénomégalie. Examen hématologique : globules rouges : 3.800.000 — globules blancs : 173.000 — hém. 80 % — formule sanguine : poly neutro : 66 — lymphocyte : 3 — monocyte : 3 — méta neutro : 30 — myélo neutro : 0. — Traitement : rœntgenthérapie.

En janvier 1946 et avril 1947 nouvelles poussées traitées par radiothérapie. Dans le courant de 1948 l'état général décline.

Le 9 décembre 1948 le malade est examiné par le Docteur PINEL. Rate palpable débordant le rebord costal de deux travers de doigts, douloureuse, foie normal, pas d'adénopathies. Examen hématologique : globules rouges : 4.500.000 — globules blancs : — 98.000 — hém. 94 % — formule sanguine : poly neutro : 48 — baso : 1 — lympho : 4 — monocyte : 1 — métamyélo : 19 — myélocyte : 26 — promyélo : 6 — myéloblaste : 1.

Le malade est mis à l'uréthane et nous est confié par le

(1) Malade qu'a bien voulu nous confier M. le Dr Pinel.

Docteur Pinel. L'uréthane est administrée par voie buccale aux doses de :

2 grammes par jour pendant 10 jours
3 » » » » 14 »

La douleur splénique rétrocède, l'état général est satisfaisant. Durant tout le traitement le malade poursuit son activité professionnelle. Le 5 janvier quelques nausées avec anorexie. Arrêt du traitement jusqu'au 18 janvier (tout phénomène d'intolérance rapidement rétrocède). Le 18 janvier le traitement est repris, 3 grammes pendant 6 jours. Le 24 janvier chute leucocitaire à 12.100 arrêt du traitement.

Ainsi la cure totale a duré 43 jours. Dose globale : 88 gr.. Les phénomènes d'intolérance ne se sont traduits que par quelques troubles dyspeptiques. La rétrocession de la rate est importante. La formule sanguine à la date du 25 janvier donne une très faible proportion de cellules jeunes.

Tableau des numérations et formules sanguines :

Observat. VII	9-12-48	20-12-48	27-12-48	3-1-49	11-1-49	18-1-49	25-1-49
Hemoglobine	70 %	75 %	90 %	90 %	90 %	90 %	90 %
G.R.	4.500.000	4.490.000	4.450.000	5.126.000	4.900.000	5.000.000	4.600.000
G.B.	98.000	80.000	79.000	55.000	60.000	30.400	12.100
Poly neutro	48	60	45	58	65	67	76
éosino	0	1	0	0	0	0	3
baso	1	0	7	3	4	2	3
Lympho.	1	1	1	1	1	2	5
mono.	2	3	2	0	0	3	4
Myelo Meta neutro éosino baso	17	15	22	19	19	14	6
Myelo jeunes	26	20	19	18	10	10	6
Promyelo	1	0	4	1	1	0	0
Myeloblastes	2	0	0	0	0	0	0
Doses d'orétbane	Avant le traitement	9e jour 15 gr.	15e jour 33 gr	22e jour 36 gr	30e jour 62 gr	37e jour 62 gr	43e jour 88 gr.

Observation VII. — *Leucémie myéloïde* (1)

A... (Adrien), 65 ans.

Histoire de la maladie : Début en juillet 1946. Amaigrissement (6 kgs en 8 mois), asthénie. L'appétit est toutefois conservé. Le 19 mars 1947 le malade est vu par le Professeur

(1) Observation qu'a bien voulu nous communiquer M. le Professeur Agrégé Gadrat.

Gadrat. Examen : faciès pâle, teint gris. Appareil pulmonaire : dyspnée sans toux ni expectoration. Appareil cardio-vasculaire : souffle anorganique T. A. 14,7. Foie augmenté de volume déborde le rebord costal de deux travers de doigts. Rate atteignant l'ombilic, dure et tendue. Pas d'adénopathie, médiastin libre.

Examen hémato : globules rouges : 2.700.000 — globules blancs : 120.000 — hém. : 75 % — formule sanguine : poly neutro : 78 — éosino : 3 — baso : 2 — métamyélo : 5 — myélo neutro : 6 — promyélo : 4 — myéloblaste : 2 — lympho : 2. Traitement : radiothérapie locale. Malade revu le 3 février 1948. Durant le traitement anorexie importante mais amélioration. Rate encore volumineuse, foie également, radiothérapie associée à hépatothérapie (per os et injectable). Malgré cette nouvelle série de rayons X, l'anorexie est importante. Malade revu le 7 septembre 1948, splénomégalie reste accentuée. Examen hématologique donne : globules rouges : 3.149.000 — globules blancs : 167.000 — hém. : 80 % — poly neutro : 74 — éosino : 4 — baso : 2 — lympho : 2 — mono : 1 — métamyélo : 6 — myélo neutro : 7 — éosino : 6 — promyélo : 2.

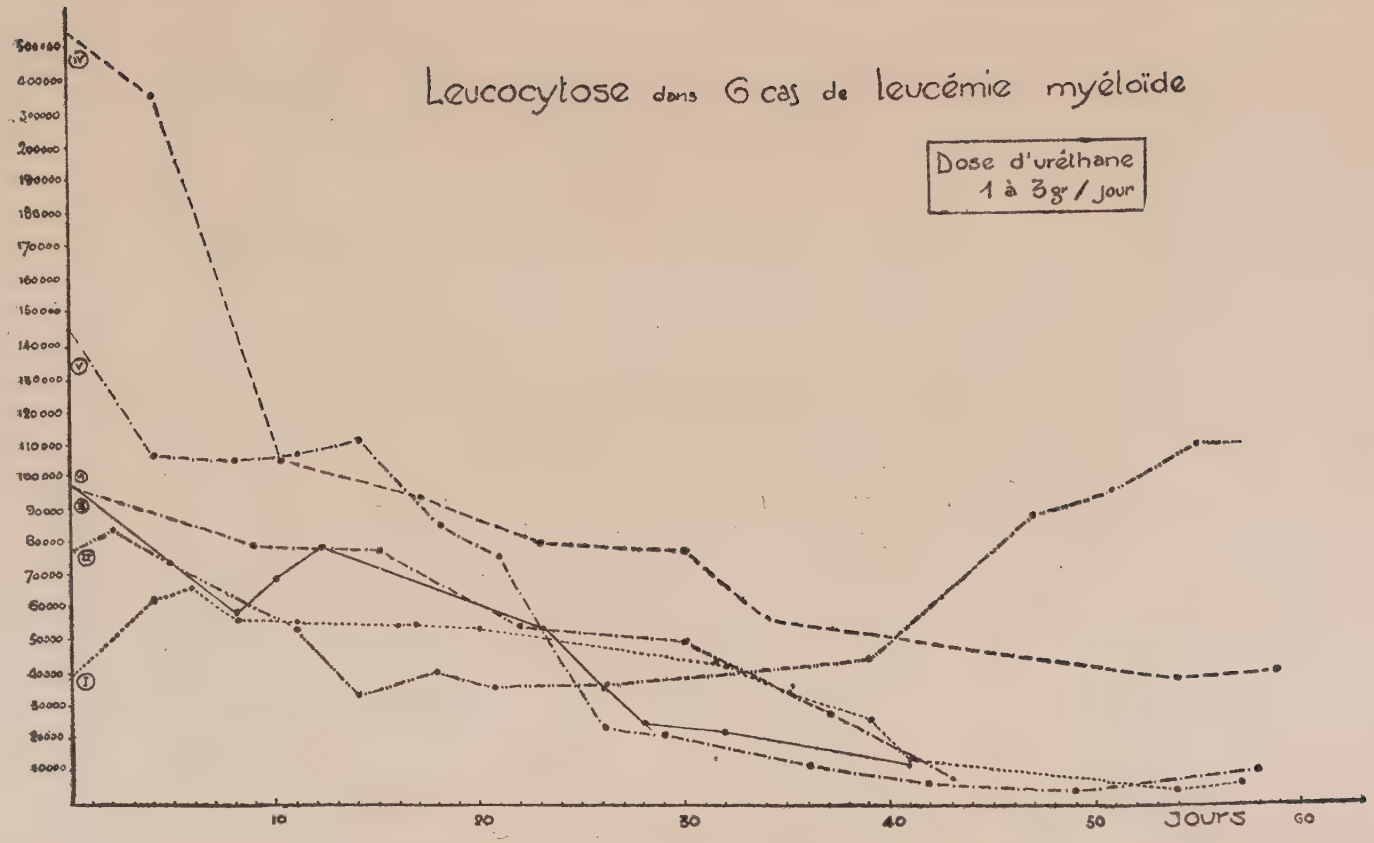
Le malade est mis à l'uréthane le 15 septembre 1948 à la dose de 1 gr. par jour par voie buccale. Par palier de 5 jours la dose quotidienne est augmentée de 1 gr. jusqu'à 5 gr. par jour. Soit au total : 65 gr. pris en 25 jours.

Le médicament est fort bien supporté, sauf les 5 derniers jours où le malade présente quelques nausées et diarrhée. Rapidement dès le début, rétrocession importante de la rate qui au palper est moins douloureuse et moins dure. Amélioration de l'état général. Le malade a toujours conservé son appétit.

Le 5 janvier 1949 le malade est revu : pas d'anorexie, état général bon, teint pâle. Rate augmentée de volume mais à 5 cm. de l'ombilic, donc nette régression sur les examens antérieurs. Le foie déborde le rebord costal de deux travers de doigts. Examen hém. : globules rouges : 3.460.000 — globules blancs : 510.000 — hém. : 75 % — formule sanguine : poly neutro : 14 — éosino : 4 — lympho : 6 — métamyélo : 6 — myélo neutro : 14 — promyélo : 10 — lympho : 6. Quelques hématies nucléées, anisocytose légère. Le malade est remis à l'uréthane aux doses de :

1	gramme	par	jour	pendant	2	jours
2	»	»	»	»	8	»
3	»	»	»	»	10	»
4	»	»	»	»	10	»

au total : 88 gr. en 30 jours.


Leucocytose dans 6 cas de leucémie myéloïde
Dose d'uréthane
1 à 3g / jour
Jours
10
20
30
40
50
60

OBSERVATION VIII. — *Leucémie lymphoïde* (1)

A... (Charles), 70 ans, retraité.

Histoire de la maladie : Début août 1948, anorexie importante, pâleur extrême et amaigrissement. Entre dans le service du Professeur TAPIE le 26 novembre 1948. Examen : pâleur, muqueuses décolorées, téguments légèrement subictériques. Rate percutable sur trois travers de doigts. Examen ganglionnaire : multiples adénopathies bilatérales sous-maxillaires, jugulo-carotidiennes, inguinales, non douloureuses, lisses, régulières, sans périadénite, pas de syndromes médiastinal de compression. Appareil digestif, pulmonaire cardio-vasculaire : R. A. S., pas d'hémorragie, pas de manifestation purpuriques. Temps de saignement et de coagulation normaux. Fond d'œil : artériosclérose signe de Günn. Examen hém. : globules rouges : 920.000 — globules blancs : 78.200 — hém. : 20 % — formule sanguine : poly neutro : 16 — éosino : 2 — Lymphocyte : 80 — moyen mono : 1 — normoblaste : 11. Forte anisocytose.

Le 5 décembre 1948 le malade est mis à l'uréthane à la dose de 2 gr. par jour, l'état d'anémie extrême contre-indiquant toute radiothérapie. Le 5 décembre, une petite transfusion de 300 cc. répétée le 7 décembre est associée à l'uréthane mais doit être interrompue en raison de l'intolérance. L'examen hématologique du 9 décembre donne : globules rouges : 820.000 — globules blancs : 110.000 — hém. : 20 % — formule sanguine : lymphocyte : 991 — lymphoblaste : 1 — normoblaste : 7 — monocyte : 1. Le malade tolère bien le médicament. L'état de grande asthénie semble diminuer. Le 18 décembre 1948 examen hématologique : globules rouges : 1.120.000 — globules blancs : 119.200 — hém. : 20 % polyneutro : 3 — monocyte : 10 — lymphocyte : 75 — normoblaste : 12.

Après 15 jours du traitement les adénopathies ont diminué de volume, la pâleur est toujours intense, l'asthénie importante, l'anorexie totale. Le 21 décembre 1948 nouvel examen : globules rouges : 1.180.000 — globules blancs : 90.200 — lymphocyte : 85 - monocyte : 15. Le 27 décembre le traitement est toujours poursuivi, l'état général semble s'être aggravé : globules rouges : 1.000.000 — globules blancs : 68.800 — lymphocyte : 88 % — normoblaste : 12 %. Le 2 janvier 1949 le traitement est arrêté à la suite de nausées. Dose globale : 56 gr. en 29 jours. Le 4 janvier le malade tombe dans un état de prostration extrême. Examen hématologique : globules rouges : 400.000 — globules blancs : 74.800 — hém. : 10 — lympho : 90 — lymphoblaste : 3 — normoblaste : 7.

Le décès survient le 5 janvier 1949.

(1) Malade qu'a bien voulu nous confier le Service du Professeur Tapie.

Observation IX. — *Leucémie lymphoïde* (1)

M... (Pierre), 59 ans, Cultivateur.

Histoire de la maladie : Début en avril 1947 à la suite de la vaccination jennérienne escarre de la région deltoïdienne. Le 17 avril hospitalisation dans le service du Professeur Gadrat. Examen hématologique : globules rouges : 4.900.000 — leucocytes : 65.500 — formule sangine : poly neutro : 2 — lymphocytes : 93 — monocyte : 8 — médullogramme : lymphocyte : 2 — prolymphocyte : 97 — lymphoblaste : 1. Traitement : radiothérapie, par la suite amélioration. Dans les mois qui suivent légers épisodes fébriles dûs à une surinfection de leucémides jugulés par pénicillothérapie.

Le 27 mai 1948 le malade est mis à l'uréthane.

A cette date le malade présente un état général médiocre, amaigrissement, pâleur, adénopathie importante : cervicales peu volumineuses, mobiles, axillaires plus volumineuses surtout importantes à gauche du volume d'un œuf de pigeon, résistantes à la palpation, épitrochléennes nettes. Adénopathies abdominales caractérisées par des masses arrondies, mobiles, facilement palpables. Ascite de moyenne abondance, rate percutable.

Examen hématologique : globules rouges : 2.900.000 — globules blancs : 43.000 — hém. : 50 % - formule sanguine : poly neutro : 2 — éosino : 1 — baso : 3 — monocyte : 3 — lymphocyte 42 — prolymphocyte : 28 — lymphoblaste : 24.

L'uréthane est administrée par voie buccale : 1 gr. le premier jour, 2 gr. les quatre jours suivants, 3 gr. les cinq jours suivants, 4 gr. les cinq jours suivants. Cinq grammes ensuite jusqu'à une dose totale de 175 grammes.

Aucun signe d'intolérance n'a jamais été noté. Le traitement est arrêté le 7 juillet 1948. L'examen clinique donne les mêmes résultats qu'au début du traitement. A ce moment apparaît une température à 38/39° avec des signes de bronchite diffuse, avec expectoration purulente. La température se maintient en plateau, la pénicilline reste inefficace. Décès le 28 juillet 1948.

Compte rendu nécropsique : 1° ganglions superficiels : prélèvement de la masse ganglionnaire de l'aisselle gauche. Ganglions profonds : médiastin : rien. Abdomen : très nombreux ganglions dans le mésocolon transverse. Dans le mésentère volumineux ganglions de la taille d'un œuf de poule. Consistance dure. 2° rate 395 gr. 3° Foie volumineux (2 kg. 500). Coupe pâle par endroits des plaques jaunâtres.

---

(1) Observation qu'a bien voulu nous communiquer M. le Professeur Agrégé Gadrat,

Tableau des numérations et formules sanguines :

Observ. IX	27.5.48	31.5.48	4.6.48	8.6.48	15.6.48	19.6.48	25.6.48	1.7.48	7.7.48	17.7.48
Globules rouges	2.900.000	3.100.000	3.800.000	3.370.000	3.700.000	3.900.000	4.200.000	4200 000	4.400.000	4350.000
Rétano	43.000	32000	153.000	112.400	56.000	50.000	36.000	36.000	36.000	48000
Hémoglobine	50%	50%	60%	60%	70%	80%	75%	75%	80%	70%
Poly Neutro	2	1	2	4	0	4	2	4	1	3
Eosino	1	0	0	0	1	1		1		
Baso	0	0	0	1	0					1
Monocytes	3	0	2		2		3			2
Lymph. Moyens	0	0	4	3		1	1	3	4	2
Grands Monos	0	0	0							
Lymphocytes	42	47	43	48	46	43	55	41	64	59
Eosinophiles	28	41	38	21	30	39	25	40	23	25
Lymphoblastes	29	11	10	15	21	11	12	12	8	8
Hémocytoblastes						1	2			
Cadavre Colibacillémie	123	9	5	25	20	14	7	15	15	6
Urethane doc totale	1gr	5gr	15gr	21gr	42gr	62gr	102gr	140gr	175gr arrêt	—

Observation X. — *Leucémie lymphoïde* (1)

A... (Maurice), 68 ans, Cultivateur.

Histoire de la maladie : Début avril 1948, bronchopneumonie dans les mois qui suivent, anorexie et asthénie importantes, polyadénopathie, état général décline ; hospitalisation au Centre Anti-cancéreux le 15 décembre.

Examen à l'entrée, teint pâle, faciès amaigri, adénopathies généralisées, inguinales surtout volumineuses à gauche, dures, mobiles, de la grosseur d'une noix ; axillaires, cervicales, sus-claviculaires, sous-maxillaires, surtout marquées à gauche, petits ganglions mobiles dans la région épitrochléenne droite et gauche. Adénopathies médiastinales. La rate est percutable sur trois travers de doigts. Examen biopsique ganglionnaire : « tissu hyperplasié constitué par des lymphocytes, centres germinatifs absents, leucémie lymphoïde ». Examen hématologique : globules rouges : 4.200.000 — globules blancs : 109.000 — hém. : 85 % — formule sanguine : poly neutro : 2 — lymphocyte : 93 — monocyte : 3 — lymphoblaste : 2.

Le malade est mis à l'uréthane le 17 décembre 1948 aux doses de :

2	grammes	par	jour	pendant	4	jours
3	»	»	»	»	8	»
4	»	»	»	»	16	»

Au lendemain du traitement l'examen hématologique montre une accentuation de la leucytose à 221.500. La formule reste identique. Au 15me jour, on constate une rétrocession importante des adénopathies, notamment des ganglions sous-maxillaires. L'adénopathie inguinale gauche est passée de la grosseur d'une noix à celle d'une noisette ; sa consistance est molle, elle est mobile. Sur le plan hématologique formule inchangée : globules rouges : 3.700.000 — globules blancs : 247.300 — hém. : 80 % — poly neutro : 2 — lymphocyte : 93 — lymphoblaste : 5.

Le 7 janvier accès fébrile à 40° 3/10 avec toux et dyspnée importantes. L'examen montre bronchopneumonie gauche. Pénicilline administrée au taux de 500.000 unités par jour. L'uréthane est continuée à doses plus faibles 2 gr. par jour. La température continue à grandes oscillations.

Le 13 janvier l'état fébrile persistant, l'uréthane est arrêtée. Dose globale : 84 grammes en 28 jours. Examen hématologique : globules rouges : 4.000.000 — globules blancs : 298.000 — hém. : 80 % — poly neutro : 10 — lympho : 87 — lymphoblaste : 3. Cœur rapide et irrégulier magré tonicardiaque, le décès survient le 16 janvier dans un tableau de défaillance cardiaque chez un bronchopneumonique.

(1) Malade qu'a bien voulu nous confier le Centre Régional Anti-Cancéreux.

OBSERVATION XI. — *Leucémie lymphoïde* (1)

F... (Louis), 69 ans, Retraité.

Histoire de la maladie : Début février 1947, accès fébrile avec angine rouge. Le médecin traitant constate la présence d'adénopathie généralisée. Le 14 avril 1947 le malade est hospitalisé au Centre Anti-cancéreux. A l'entrée l'examen révèle des adénopathies jugulaires, sous-maxillaires, axillaires et inguinales. Ces ganglions sont petits, mobiles, sauf au niveau de la région inguinale droite où ils sont fixes. Pas d'adénopathies médiastinales. Examen hématologique : globules rouges : 3.800.000 — globules blancs : 33.400 — hém. : 85 % — formule sanguine : poly neutro : 17 — monocyte :1 — lymphocyte : 80 — lymphoblaste : 2. Traitement : rœntgenthérapie (1.500 r). Par la suite amélioration importante clinique et hématologique. En novembre 1947 nouvelle récidive traitée par radiothérapie.

Le malade est revu le 6 décembre 1948. Etat général satisfaisant mais depuis quelque temps asthénie importante et anorexie. Examen montre des adénopathies volumineuses dans la région sous-maxillaire gauche, ganglions volumineux au niveau de l'aisselle et région inguinale. Examen hématologique : globules rouges : 3.650.000 — globules blancs : 9.600 — plaquettes : 313.000 — formule sanguine : poly neutro : 39 — éosino : 1 — baso : 2 — lymphocyte : 32 — monocyte : 6 — lymphoblaste : 30.

Le malade est mis à l'uréthane le 9 décembre 1948 à la dose de :

2	grammes	par	jour	pendant	13	jours
3	»	»	»	»	8	»
4	»	»	»	»	10	»

Au total 90 gr. en 31 jours. Dans les premiers jours du traitement légère somnolence. Après absorption de 20 grammes, rétrocession importante des adénopathies sous-maxillaires gauches qui sont petites, molles et mobiles. Le 21 décembre, le malade sort de l'hôpital, traitement continué à domicile avec contrôle hématologique bi-hebdomadaire. Fin décembre le malade accuse une température à 40° avec toux et expectoration. Le diagnostic de bronchopneumonie grippale est porté par le médecin : elle est traitée par 5.000.000 d'unités de pénicilline. Rétrocession rapide des signes cliniques et amélioration.

(1) Malade qu'a bien voulu nous confier le Centre Régional Anti-Cancéreux.

Le 10 janvier la température est normale, le traitement à l'uréthane a toujours été poursuivi et bien toléré. L'examen hématologique donne : globules rouges : 4.200.000 — globules blancs : 17.800 — hém. : 90 % — formule sanguine : poly neutro : 89 — lymphocyte : 5 — monocyte : 2 — lymphoblaste : 4. Le traitement est arrêté le 10 janvier. Le 20 l'examen hématologique confirme les résultats précédents.

Ainsi, avec 90 grammes d'uréthane fort bien tolérés on a pu obtenir une rétrocession des adénopathies qui s'est manifestée dès les premiers jours. Sur le plan hématologique nette diminution des lymphoblastes qui sont passés de 30 % à 3 %.

CHAPITRE IV

Analyse des Observations

Nous avons été amenés à traiter 11 leucémies chroniques dont 7 myéloïdes et 4 lymphoïdes. Au cours de ce chapitre nous chercherons à noter d'une façon objective les résultats obtenus et par la suite à discuter ces résultats.

VOIES D'ADMINISTRATION. —

L'uréthane peut être administrée de différentes façons PATERSON (63) et ses élèves ont préconisé la voie buccale. L'uréthane est dissoute dans l'eau chloroformée et dans du sirop d'écorce d'orange amère. L'eau chloroformée a pour but de pallier aux troubles gastriques que l'uréthane peut entraîner. Quant au sirop, il a pour effet de diminuer la saveur amère du médicament. PATERSON (63) formule des potions : uréthane : 1 gr. sirop d'E. O. A. : 15 gr. — eau chloroformée : 150 grammes.

DITTA ZAMBELETTI adjoint la vitamine P. P. et formule :

uréthane : 7,5
vitamine P P. : 2,5
pour 100 gr. de potion.

l'adjonction de la vitamine P. P. aurait pour but d'améliorer la tolérance gastrique et de protéger le foie d'une éventuelle action toxique de l'uréthane. Storti (72) a remarqué que l'uréthane se tolérait bien davantage en supprimant l'eau chloroformée et en la faisant dissoudre dans du sirop de framboise.

Hirschboeck (32) préconise l'emploi de capsules glutinisées à 0 gr. 50. Egalement certains auteurs l'ont administrée par lavements diluée dans l'eau au centième avec XX gouttes de laudanum.

La fréquente intolérance gastrique a poussé Storti (72) à l'administrer par voie endoveineuse. L'uréthane est diluée en solution physiologique au taux de 10 à 20 % présentée en ampoule de 5 à 10 cc. On peut également sans inconvénients employer cette préparation en injections intramusculaires. Ainsi injectée, jamais il n'a été noté de nausées et d'inappétence.

Pour notre part, et malgré les inconvénients passagers auxquels nous avons pu nous heurter, nous avons employé la voie buccale qui a le grand avantage sur les injections de permettre un traitement ambulatoire. Nous formulons en faisant une solution au dixième :

uréthane : 10 gr.
eau chloroformée : 100 gr.

La potion est donnée en cuillerées à café qui correspondent à 0 gr. 50.

Posologie. —

Les doses journalières employées varient selon les auteurs : Paterson (63) emploie couramment des doses quotidiennes de 6 gr., Storti (72) insiste sur le fait qu'il ne faut jamais dépasser les doses de 10 gr. par jour. A ce taux l'auteur mentionne dans une de ses observations une brusque élévation de la leucocytose de 160.000 à 400.000 avec graves phénomènes d'intolérance. Torrioli (73) préconise l'emploi de petites

doses (1 à 2 gr.), il n'a ainsi constaté aucun phénomène d'intolérance ; ces petites doses n'ont pas augmenté le temps de latence. C. Lian (46) préconise 3 à 4 gr. par jour 5 jours par semaines avec arrêt d'une semaine tous les mois.

En ce qui nous concerne nous n'avons pas adopté une règle fixe. Nous commençons en cherchant la susceptibilité du malade avec des doses de 2 gr. par jour. Selon la tolérance, nous augmentons ultérieurement ou au contraire nous diminuons. Nous avons constaté qu'à quantité égale d'uréthane les résultats obtenus étaient bien meilleurs chez les malades ayant bien toléré le médicament. Quant aux doses globales elles sont éminemment variables selon chaque cas particulier. Paterson (63) fixe la marge de 19 à 134 gr. pour faire tomber le nombre des leucocytes de 20.000. Ce simple chiffre montre la variabilité de sensibilité d'un sujet à l'autre.

Accidents — Incidents. —

On peut surtout parler d'incidents. Au cours de notre expérimentation, nous avons constaté dans six cas sur 11 malades traités quelques phénomènes d'intolérance. Trois malades se sont plaints d'anorexie qui est allée croissante au fur et à mesure de la poursuite du traitement (cas 3) ; deux autres malades se sont plaints de nausées dont un avec vomissements dans les heures qui suivent l'absorption du médicament (cas 2). Un malade (cas 11) dès le début du traitement a présenté de la somnolence. Le cas 4 a présenté quelques vertiges passagers. Jamais nous n'avons constaté de diarrhée ou d'intolérance importante qui ait motivé l'arrêt du traitement. Il faut insister sur le fait qu'au moindre signe d'intolérance nous avons diminué les doses jusqu'à ce que les phénomènes subjectifs aient disparu. En outre, nous avons noté que prise avant les repas l'uréthane était mieux tolérée, nous l'avons fait absorber en trois fois, matin, midi et soir.

Nous n'avons noté aucun accident à proprement parler. Sur ce point nous rejoignons les vues de Storti (72) qui ne signale aucune atteinte de l'organisme. Hirschboeck (32)

signale un cas de néphrite toxique imputable à l'uréthane, chez un de ses malades. Perrault (64) signale à la suite de l'arrêt du traitement dans une leucémie myéloïde une brusque reprise du processus évolutif qui emporte le malade en quelques jours dans le tableau d'une leucémie aigüe. Dernièrement Ravina et Mallarme (66) rapportent l'observation d'une leucémie myéloïde qui au cours du traitement présente une transformation myéloblastique. Malgré l'arrêt de l'uréthane et l'adjonction de transfusion le malade meurt dans un tableau de leucémie aigüe avec température et grave myéloblastose. Il est difficile en pareille occurence d'imputer à l'uréthane une évolution écourtée malheureusement trop classique dans le cours de leucémie myéloïdes chroniques. Webster (77) signale le cas d'une leucémie myéloïde qui au 33me jour du traitement, après avoir absorbé 117 gr. d'uréthane, présente des phénomènes hémorragipares, le traitement est alors arrêté, le malade est emporté 14 jours plus tard par une hémorragie cérébrale, la leucocytose est alors de 100 éléments. Paterson (63) signale un cas d'aplasie du système hématopoïétique. Enfin Storti (71) signale avec Lambin (40) un cas de thrombose cérébrale chez un malade présentant une polyglobulie à 6.500.000 globules rouges avec hyperplaquettose d'où nécessité de vérifier le temps de saignement et le temps de coagulation ainsi que le nombre des plaquettes sanguines d'une façon bi-mensuelle. Il faut ajouter que pareil accident s'est produit chez un patient ayant absorbé des doses très importantes d'uréthane.

De ces différents accidents d'ordre agranulocytaire, nous n'avons absolument rien noté de semblable. Toutefois, chez un de nos malades (cas 2), nous avons noté une hyperplaquettose importante qui s'est constituée progressivement pour atteindre le chiffre de 1.420.000. Le temps de saignement et le temps de coagulation sont restés normaux.

Résultats cliniques et hématologiques. —

Tous les auteurs s'accordent à mettre en valeur la différence de sensibilité dans les leucémies myéloïdes et lymphoï-

des. La leucémie myéloïde est de loin la plus sensible, l'uréthane administrée chez des malades ayant reçu des thérapeutiques antérieures ont très bien réagi. Au contraire, dans les leucémies lymphoïdes, les résultats sont des plus inconstants, sur ce point nous rejoignons l'avis des auteurs anglais et italiens. Quant aux leucémies aigües elles ne sont pratiquement pas influencées par l'uréthane. Ici nous nous bornerons à mentionner l'avis de Storti (71) et Hirschboeck (32) qui, malgré des améliorations passagères, n'ont pas empêché l'évolution fatale en quelques jours. Selon l'avis de Storti (71) de courtes rémissions auraient pu être notées par l'association uréthane-pénicilline-transfusion.

Mais, nous nous proposons de considérer essentiellement les leucémies chroniques, les seules où vraiment une action thérapeutique puisse être tentée dans l'état actuel de nos connaissances.

1° *Leucémies myéloïdes :*

Comme nous le disions plus haut, c'est dans ce groupe où les meilleurs résultats ont été enregistrés. Sur 7 malades traités ayant antérieurement reçu des doses plus ou moins importantes de radiothérapie, tous ont réagi favorablement à l'uréthane et 40 jours environ de traitement ont suffi à amener une presque complète normalisation de la formule, une chute leucocytaire et une amélioration de l'état général. Tous les malades ainsi traités et qui peuvent comparer sur le plan subjectif les effets des deux thérapeutiques aux rayons X et à l'uréthane sont tous d'accord pour préférer le deuxième traitement. Après une hospitalisation de courte durée et certains mêmes (cas 4, 5 et 6) ayant toujours continué leur activité professionnelle, ont pu suivre le traitement d'une façon ambulatoire. Toutefois chacun de ces malades a été soumis au début à un contrôle bi-hebdomadaire et par la suite hebdomadaire.

Torrioli (73) établit un schéma de régression des différents symptômes. Une première phase est caractérisée par une disparition graduelle des formes les plus jeunes. Il est à

noter que cette tendance à la normalisation sur le plan qualitatif est indépendante de la leucocytose qui peut dans certains cas présenter une stimulation avec augmentation des globules blancs circulants. La deuxième phase se caractérise par la diminution du nombre des globules. Une fois amorcée une telle descente est rapide. Il semble que la période de latence soit d'autant plus importante que la rate est plus volumineuse. La troisième phase est caractérisée par une diminution de volume du foie et de la rate. Pour Torrioli (73) cette diminution est le phénomène le plus tardif mais constant.

Ce tableau n'a, à notre avis, que la valeur d'un schéma et comme tel comporte de nombreuses modifications transposé dans le cadre clinique. Dans les cas que nous avons observés la régression s'est manifestée d'une façon propre à chaque patient. Certains, (tels que les cas 1, 2 et 3) ont présenté avant toute régression sur le plan hématologique, bien au contraire en période de réactivation, une diminution de la rate qui dans certains cas (3) avait régressé sous le rebord cestal. Chez d'autres malades (cas 4) alors que la formule restait identique à elle-même, nous avons noté une nette amélioration de l'état général, avec disparition des douleurs spléniques et osseuses sans la moindre réactivation. Dans tous les cas traités sur le plan clinique les résultats ont été satisfaisants. On a noté une rétrocession plus ou moins importante de la rate. Chez trois malades (cas 1, 2 et 3) même en cours de traitement et en dépit de phénomènes d'intolérance gastrique, on a observé une augmentation du poids de l'ordre de 1 à 2 kg. en un mois. Chez les autres la courbe pondérale est restée stationnaire. Nos observations répondent en tous points aux résultats obtenus par Kartagener (35), Maringer (49). Piney (65) publie l'observation d'une femme de 26 ans qui a mené une grossesse à terme et dont l'état général est excellent un an après le début du traitement ; elle a absorbé en tout 900 gr. d'uréthane.

Sur le plan hématologique, nous avons pu constater avec Storti (72) que dans les cas où le taux initial d'hémoglobine était bon, presque constamment on a enregistré une améliora-

tion de l'érythropoïèse, bien que dans certains cas la crase rouge fut bien compromise. Paterson (63) qui avait observé de pareils faits a précisé un taux d'hémoglobine critique (50 %) ; au-dessous de ce taux l'amélioration serait difficile à obtenir, sinon impossible.

En ce qui nous concerne, nous avons constaté qu'en aucun cas l'érythopoïèse a été lésée. Dans 4 cas le chiffre s'est maintenu stationnaire, dans 3 autres (1, 4, 5) nous avons noté une amélioration du nombre des globules rouges de 500.000. Dans le cas 8 l'amélioration a été très importante (augmentation de 2.000.000 d'hématies).

Pour ce qui est de la lignée blanche de nombreux auteurs Storti (72) et Paterson (63) notamment, insistent sur le fait que la diminution de la leucocytose a été d'autant plus marquée qu'il s'agissait de leucémies récentes et n'ayant subi antérieurement aucun traitement. Comme nous le disions nos malades ont tous été traités à des dates plus ou moins éloignées par radiothérapie ; dans l'ensemble nous avons constaté que la leucocytose présentait une chute d'autant plus rapide que le chiffre initial était plus élevé. Contrairement à l'avis de Storti nous avons noté que la chute des globules blancs n'était pas fonction de la dose reçue du médicament. Le cas 4 qui présentait une leucocytose très élevée (la plus élevée de tous les malades que nous avons traités) a présenté une chute leucocytaire très importante. Ce malade est celui qui a reçu le moins d'uréthane. Ceci confirme notre avis selon lequel il n'y a pas lieu, dans la majorité des cas, de forcer les doses et qu'au contraire il y a intérêt à se maintenir à des taux faibles bien tolérés par le patient. Les malades dont la leucocytose initiale était relativement faible ont présenté une réaction nette se traduisant par une brusque augmentation du taux des globules blancs circulant.

Du point de vue qualitatif nous avons noté une nette amélioration avec disparition progressive des formes jeunes. Les myéloblastes ont d'abord disparu, ensuite les promyélocytes. Quant aux myélocytes et aux métamyélocytes, nous n'avons constaté en aucun cas leur complète disparition. Certes

leur pourcentage a grandement diminué, tel le cas 5 où le pourcentage de formes jeunes est passé de 41 % à 4 % (2 % de métamyélocytes et 2 % de myélocytes). Il est un cas particulier sur lequel nous voulons insister pour différentes raisons (cas 2). Chez ce malade, dont la leucocytose était tombée de 77.300 à 34.600 et dont le pourcentage des formes jeunes était passé de 40 % à 8 %, qui présentait donc tous les signes d'une nette amélioration, nous avons vu apparaître une basophilie importante de 30 %. Elle était à notre avis le signe prémonitoire d'une nouvelle poussée. En effet, au 30me jour du traitement et malgré des doses plus fortes d'uréthane nous avons noté une réascension de la leucocytose qui dépassait rapidement le chiffre initial. Par ailleurs la formule sanguine révélait la réapparition de formes jeunes. Sur le plan clinique la rate avait repris son volume initial. Il semble qu'il s'agisse d'une poussée subaigüe telle que Ravina et Mallarme (65) en ont décrit. Certes, Tortori et Masure (74) ont décrit des basophilie post-thérapeutique qui rétrocèdent assez rapidement. Ici il semble bien qu'il en soit autrement et que cette basophilie n'ait été que la première extériorisation d'une poussée aigüe. Avec Storti (72) nous avons pu noter que contrairement à ce que l'on peut voir avec les rayons X nous n'avons jamais assisté à une diminution appréciable des globules blancs après la suppression du médicament.

Des difficultés indépendantes de notre volonté ne nous ont pas permis comme nous l'aurions voulu de pratiquer systématiquement chez les malades des ponctions sternales pour vérifier l'état du médullogramme. Nous nous rapporterons aux deux cas (1 et 2) et aux avis de Storti (67) qui a spécialement étudié le myélogramme. Storti constate que dans ses statistiques une complète normalisation du rapport quantitatif leuco-érythroblastique qui, antérieurement au traitement, était considérablement dévié. En outre, l'on constate une normalisation des rapports entre les pourcentages des diverses catégories de cellules du fait de la diminution du nombre des myéloblastes et promyélocytes en faveur des métamyélocytes et des granulocytes. Storti (71) n'a noté

en aucun cas des signes de destructions nucléaires ou cytoplasmiques. A la suite de nombreuses confrontations de myélogrammes cet auteur n'a noté aucune modification importante soit quantitativement, soit qualitativement de l'érithropoïèse. Pour notre part, dans le cas 2, la présence de macrocytes et mégalocytes de la lignée rouge laisse entendre la possibilité d'un processus régénératif.

2° *Leucémies lymphoïdes :*

Ici les résultats de notre expérimentation portant sur 4 cas ne nous permettront pas de nous étendre autant que sur les leucémies myéloïdes. D'emblée nous pouvons dire que les résultats obtenus sont peu éloquents. Certains résultats tangibles ont pu être enregistrés. Mais nous pouvons dire que les leucémies lymphoïdes s'avèrent bien moins sensibles au traitement que les myéloïdes. Ceci ne fait que confirmer les idées précédemment émises par différents auteurs anglo-américains et italiens. Torrioli (73) à ce sujet constate que la période de latence est notablement plus longue (8/10 semaines) que dans les leucémies myéloïdes. La période de stimulation avec élévation du taux des leucocytes circulant est plus étendue. Enfin la normalisation est difficile à atteindre ; cet auteur préconise dans les leucémies lymphoïdes des doses d'attaque importantes pour réduire au minimum la période de réactivation. Chez les malades que nous avons traités nous constatons (cas 8, 10, 11) une diminution notable des ganglions tant dans leur volume que dans leur consistance. Le cas 8 nous a permis de noter que même en présence d'une anémie très prononcée, l'uréthane pouvait être administrée. Chez ce malade dont le taux d'hémoglobine n'excédait pas 20 %, la règle de Paterson (63) concernant le fâcheux pronostic réservé aux malades ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 50 % s'est réalisé.

Paterson (63), Hirschboeck (32) et Storti (72) rapportent des cas de leucémie lymphoïdes traités avec succès. Pour notre part nous n'avons pu obtenir chez aucun de nos malades une baisse de la leucocytose. A première vue cela paraît quel-

que peu paradoxal si l'on songe que chez l'homme normal (Moeschlin — 56) les lymphocytes sont les premiers lésés. L'auteur constate en effet, après quelques jours de traitement, une lymphopénie notable. Dans les leucémies lymphoïdes il en est autrement, les lymphocytes ne présentent une baisse qu'après un temps de latence très important. Dans le cas 11 nous avons pu noter une baissse rapide et importante du taux des lymphoblastes qui s'est maintenue après l'arrêt du traitement.

En ce qui concerne l'état général de nos malades, il faut noter qu'un mieux très net mais passager a été constaté. Dans tous les cas les résultats obtenus dans ce type de leucémie ne sauraient être mis en parallèle avec les brillants résultats obtenus dans les leucémies myélaoïdes.

Résultats tardifs. —

Le grave problème qui se pose en face de tout traitement antileucémique est celui de la récidive. Existe-t-elle ? Quelles sont ses échéances ? Comment la juguler ? Comme les autres thérapeutiques, l'uréthane est une médication palliative et non curatrice qui, par conséquent, expose le malade à la récidive. A vrai dire cette récidive survient assez rapidement dès l'arrêt du traitement. Ici le recul du temps ne nous permet pas de juger sur nos propres observations, nous aurons recours aux avis de Paterson (63), Storti (72), Piney (65) qui ont eu l'occasion de suivre durant plusieurs mois et même davantage des leucémiques traités par l'uréthane. La parfaite tolérance du malade au médicament permet de pouvoir entreprendre des cures d'entretien et ici nous faisons nôtre l'opinion de Storti (72) qui préconise, lorsque le nombre des globules blancs est arrivé à la normale, de donner des doses d'entretien de 1 à 2 gr. d'uréthane tous les deux jours. Ce qui permet ainsi de maintenir le taux de la leucocytose à un chiffre sensiblement nomal. Un contrôle hématologique est malgré tout nécessaire deux fois par mois. Par ce procédé divers auteurs ont pu obtenir des résultats remarquables tels ceux de Storti (72) qui ont

maintenu 6 mois durant des malades en dehors de toute récidive ; telle l'observation de PINEY (65) qui traite ainsi une jeune malade de 26 ans depuis plus de 1 an et qui a absorbé 900 gr. d'uréthane sans le moindre signe d'intolérance.

Deux test permettent de prévoir la reprise prochaine de la poussée : les douleurs osseuses spontanées ou provoquées et la réapparition de cellules immatures dans la formule. Tenant compte de ces deux symptômes, TORRIOLI (73) a constaté que les rémissions sont éminemment variables d'un cas à l'autre. Il cite le cas d'une leucémie myéloïde qui à la 19me semaine après l'arrêt du traitement n'a présenté encore aucun signe de rechute. En outre TORRIOLI (73) insiste sur le fait que la récidive survient d'autant plus rapidement que le malade a présenté une chute rapide de la leucocytose à la suite du traitement.

L'inocuité du médicament permet sans aucune crainte de réitérer les cures d'uréthane. Les résultats obtenus par la suite semblent identiques aux premiers. Les statistiques de PATERSON (63) qui juge à l'heure actuelle avec un recul de deux ans environ, permettraient de laisser espérer l'absence d'uréthano-résistance.

CHAPITRE V

L'action de l'Uréthane comparée et combinée aux autres thérapeutiques antileucémiques

Dans ce chapitre nous allons essayer à la lumière de notre expérimentation, et des avis des différents auteurs étrangers, de comparer l'action de l'uréthane avec les autres thérapeutiques antileucémiques.

I. — Uréthane et rayons X. —

Il serait vain de vouloir opposer les deux méthodes thérapeutiques. D'autant plus que chacune d'elles présente une similitude d'action remarquable. Il est un fait vraiment particulier de voir deux agents thérapeutiques si différents dans leur essence, l'un chimique, l'autre physique, agir d'une façon analogue et donner des résultats sensiblement identiques. Par ailleurs la rœntgenthérapie utilisée depuis de nombreuses années a donné suffisamment de résultats pour que son effet ne soit désormais plus contesté. Toutefois il est un fait de

constatation malheureusement trop fréquente, où l'on assiste au cours d'une leucémie chronique traitée par les rayons X à des récidives de plus en plus rapprochées et au terme ultime la radiothérapie s'avère inefficace. Des doses trop importantes sont, en effet, nécessaires pour arrêter le processus leucémique, doses incompatibles avec l'intégrité indispensable de l'érythropoïèse. On voit dès lors la nécessité de thérapeutiques adjuvantes qui permettent soit de retarder les cures de rœntgenthérapie, soit d'y suppléer lorsque ces dernières deviennent difficilement utilisables. Nous devons ici rapporter l'avis de Storti (71). Divers cas de leucémies chroniques précédemment traités avec un très bon résultat par l'uréthane ont montré après plusieurs mois de suspension de ce traitement, une remarquable sensibilité à l'action des rayons X.

En ce qui concerne l'association uréthane-rayons X, citons également Storti (71) : « Cette association donne les meilleurs résultats chez les sujets qui sont en bonne condition générale et ne présentant pas le moindre indice d'une passage à l'état aigu. On a l'impression que de tels malades précédemment traités avec l'uréthane sont beaucoup plus sensibles aux rayons X que la moyenne des sujets atteints de leucémie myéloïde chronique (un comportement analogue a été observé par Vannotti) ». Nous avons noté (cas 2) qu'effectivement l'uréthane sensibilisait aux rayons X le leucémique après traitement à l'uréthane. De très faibles doses de rayons X (10 r. par séance pour un total de 4), ont suffi pour faire rétrocéder la poussée tant sur le plan hématologique que clinique. Toutefois Storti (71) pense que la rœntgenthérapie est dangereuse même à doses très prudentes (1-2 séances de 50 à 100 r. sur la rate) pour les formes chroniques qui datent déjà depuis longtemps et qui montrent une faible sensibilité à l'uréthane, elles laissent craindre généralement une évolution lente vers l'état aigu.

Storti (71) cite à l'appui de son assertion, deux observations de leucémie myéloïde entrant dans cette catégorie. Chez eux, deux irradiations de 50 r. sur la rate, ont été immédiatement suivies d'une évolution fatale. Ainsi uréthane

et rayons X peuvent être associés seulement dans certains cas précis. Les statistiques de Paterson (63) à ce sujet sont évocatrices. Cet auteur également insiste sur le fait que l'uréthane semble sensibiliser le patient aux rayons X où de faibles doses permettent ultérieurement d'obtenir des résultats remarquables. Il convient en outre de préciser le fait suivant : des malades devenus insensibles aux rayons X ont été traités par l'uréthane, une importante régression de la rate a été notée avec amélioration notable de l'état général (Storti - 71).

En ce qui nous concerne, nous insisterons sur le fait que contrairement à l'avis de certains auteurs, le traitement antérieur aux rayons X n'a nullement empêché ou diminué l'action de l'uréthane. Qu'en outre, chez certains sujets (1, 3, 5) les résultats obtenus par l'uréthane ont été comparables à ceux des rayons X. Un fait également à noter : tous nos malades ayant reçu antérieurement des irradiations, sont unanimes à préférer le traitement à l'uréthane qui, contrairement aux rayons X, n'a que fort peu touché leur état général durant la cure.

II. — Phosphore radioactif :

Nous ne mentionnerons pas, dans le cadre des autres traitements physiques le thorium X et le radium à l'heure actuelle abandonnés. Une place, en revanche, doit être réservée au phosphore radioactif dont l'utilisation, non encore vulgarisée, ne permet pas de tirer des conclusions précises. Nous croyons devoir insister sur cette nouvelle thérapeutique d'autant plus qu'un de nos malades a été ainsi traité (cas 4). Ce malade a absorbé par voie buccale une prise unique de phosphore radioactif. Il n'a présenté aucune intolérance. Reinhard, Moore et Bierbaum (67) ont publié 39 cas de leucémie myéloïde avec amélioration et périodes de rémission de l'ordre de l'année. Dans le cas que nous avons suivi, la rémission a été de courte durée (3 mois environ). Peut-être y a-t-il là un traitement nouveau, susceptible de supplanter les thérapeutiques actuelles. Quoi qu'il en soit, il nous est difficile d'établir un

parallèle avec l'uréthane, le phosphore P 32 rendu radioactif avec l'appareil de Lawrence (le cyclotron) n'est pas encore, en France, à notre disposition.

III. — Benzol :

Premier en date dans la chimiothérapie des leucémies, le benzol est à l'heure actuelle presque complètement abandonné en raison des graves accidents dont il est à l'origine. Un de nos malades (cas 4) a été ainsi traité. Les résultats obtenus furent satisfaisants mais passagers, d'autant plus que pareille thérapeutique ne peut être poussée jusqu'à normalisation de la formule, l'anémie et l'aplasie médullaire étant à juste titre redoutées. En outre, l'intoxication benzolique touche le foie et le rein. Il n'est point nécessaire de mettre en comparaison l'uréthane et le benzol ; cette dernière substance est tombée, à l'heure actuelle dans le discrédit, malgré les résultats intéressants obtenus en leur temps par Koranyi, Stern, Vaquez et Yacoel.

IV. — L'arsenic :

Au même titre que le benzol et l'uréthane, l'arsenic entre dans le cadre des substances cytotoxiques capables de léser la cellule leucémique. Bien qu'aucun de nos malades n'ait été traité par l'arsenic, nous tenons à mettre en lumière cette thérapeutique dont l'école Suisse, avec Moeschlin (54) se prévaut. Dans un de ses articles Moeschlin (54) met en parallèle la thérapeutique carbamique et arsenicale. L'arsenic est administré sous forme d'arsenite de potasse. Selon Forkner, l'emploi le meilleur est la liqueur de Fowler. L'arsenic comme l'uréthane agit sur la mitose des cellules leucémiques en l'inhibant. Il stimule l'érythropoïèse. Toujours selon Moeschlin (54), il aurait un effet sur la maturation des cellules leucémiques. Enfin, selon le même auteur, un cas de leucémie myéloïde aurait été maintenu exempt de troubles et apte au travail

durant 9 ans. Contrairement à l'uréthane, l'arsenothérapie permettrait, associée aux transfusions, de prolonger les rémissions dans certaines leucémies aigües (Moeschlin (54). Désormais, selon l'école suisse, arsenic et uréthane devraient uniquement être employés dans le traitement des leucémies, la radiothérapie restant réservée à certains cas précis et ne servant que de traitement adjuvant à la chimiothérapie.

V. — Le nitrogène moutarde :

Depuis peu, en Amérique, l'emploi comme médication anti-leucémique des dérivés ypérités s'est généralisé. Il s'agit essentiellement du chlorydrate de méthyl-bis (β chloréthyl) amine dérivé proche du gaz moutarde. Cette substance est administrée par voie endoveineuse à la dose de 0 mgr. 1 par kg. tous les deux jours, on peut aller jusqu'à 6 injections. Surtout utilisé dans les cas de lymphogranulomatose maligne, ce médicament a été employé dans les leucémies. Goodman et Jackobson (26) en rapportent des observations. Un de nos malades (cas 2) a été traité par le nitrogène moutarde. Les injections ont été choquantes : accès fébrile, vomissements, en outre réveil d'une tuberculose pulmonaire. A côté de ces accidents ayant nécessité l'arrêt du traitement, les résultats obtenus ont été assez intéressants. Après un clocher de la leucocytose, on a noté dans les jours qui ont suivi un amélioration avec tendance à la normalisation de la leucocytose. Sur le plan général on a également noté un mieux qui ne s'est maintenu que peu de temps. Trois semaines après la dernière injection de nitrogène, la leucocytose remontait.

Ainsi les accidents concomittants aux injections d'une part, la rapidité de la récidive d'autre part, semblent à notre avis, malgré l'expérimentation limitée, devoir écarter cette méthode thérapeutique, du moins dans les leucémies. En outre, les auteurs américains (Jackobson) ont noté le danger de leucopénie avec aplasie médullaire, anémie et trombocytopénie dans les trois semaines qui suivent les injections.

VI. — Le diéthylstilboestrol :

Enfin, derniers venus dans la thérapeutique antileucémique, les œstrogènes de synthèse seront appelés peut-être à jouer un rôle important. Pour l'instant, sur ce sujet, nous ne pouvons que relater l'observation de Lœper, Lesourd et Sterboul qui ont amélioré un cas de leucémie myéloïde par injection massive de diéthylstilboestrol. La dose globale a été de 1.250 mgr. Il semble en somme que l'on soit en présence d'un nouveau médicament cytotoxique et comme tel comportant un certain risque.

CONCLUSIONS

Devant une nouvelle thérapeutique antileucémique qui n'est que palliative, les plus sceptiques invoquant la particulière irrégularité évolutive d'une leucémie chronique, estiment qu'il conviendrait de ne pas attribuer à un effet thérapeutique ce qui revient entièrement à une régression spontanée. A ceux-là nous répondrons que chez la plupart de nos malades, diverses conditions ont été exigées pour entreprendre le traitement et être sûr d'éviter cet écueil. Nous avons choisi des malades en poussée évolutive et cela nous l'avons établi par différents critères :

— leucocytose croissante,
— insuffisance érythropoïétique,
— aggravation de l'état général,
— splénomégalie d'un volume récemment accru.

Nos conclusions se résument à trois :

1° l'uréthane doit être intégrée dans la thérapeutique courante pour différentes raisons :

Les résultats cliniques :

Ils sont suffisamment évocateurs pour désormais ne laisser subsister aucun doute sur l'action de l'uréthane, du moins dans certaines leucémies dont nous allons plus loin préciser la nature.

L'absence d'accidents :

Certes diverses publications d'ailleurs peu nombreuses ont

signalé l'éventualité d'aplasie médullaire (Webster (77), Moeschlin (50). Sur ce point nous tenons à préciser que pareils accidents peuvent être imputables aux doses quotidiennes trop importantes ayant provoqué une véritable sidération médullaire. Précisons que cela ne signifie nullement que des doses globales importantes puissent amener une aplasie du tissu hématopoïétique. Ce qui compte n'est pas, à notre avis, la dose globale en valeur absolue, mais la dose relative absorbée par le patient en un temps donné.

La facilité d'administration :

Formulée en potion, l'uréthane présente le gros avantage de permettre un traitement ambulatoire. Contrairement à l'avis de Mlle Baillaud (4), nous pensons que l'uréthane peut être administrée en dehors d'un contrôle hospitalier (nous avons ainsi traité plusieurs de nos malades : certains d'entre eux ont poursuivi leur activité professionnelle durant toute la cure). Il est nécessaire de pratiquer des contrôles hématologiques hebdomadaires.

Le prix de revient :

Avec Kelemen (36) nous ferons remarquer le bas prix de l'uréthane dans le commerce, dérisoire comparé au coût d'une série de rœntgenthérapie.

2° L'uréthane doit être administrée suivant des règles précises :

Un traitement d'attaque :

Il ne s'agit pas de fixer au malade des doses préétablies. Les résultats obtenus ne sont nullement fonction de la quantité d'uréthane, mais de la tolérance au médicament. Ainsi, après avoir noté la susceptibilité du sujet, il convient de se maintenir à des doses compatibles avec une tolérance parfaite. Ces doses sont continuées jusqu'à normalisation de la formule (10.000 leucocytes par mm3).

Un traitement d'entretien :

Un à deux grammes tous les deux jours durant 15 jours, suivis de 15 jours de repos. Des leucémiques pourraient ainsi être maintenus plusieurs mois en dehors de toute récidive.

3° Indications thérapeutiques :

Elles dépendent de la nature de la leucémie et de son stade :

Nature de la leucémie :

Il semble établi que les leucémies aigües ne sont nullement influencées. Quant aux leucémies lymphoïdes, notre expérimentation ne nous permet pas de conclure d'une façon certaine. Les résultats obtenus ne sont guère satisfaisants. Ici la radiothérapie conserve tous ses droits. Tout au plus l'uréthane peut-elle intervenir comme traitement adjuvant. Dans les leucémies myéloïdes les résultats obtenus sont pour le moins encourageants. Dans bien des cas on peut les comparer à ceux de la rœntgenthérapie. C'est dans ces leucémies que le traitement recevra son indication majeure.

Son stade :

a) Leucémie récente non encore traitée : l'indication de l'uréthane est alors péremptoire, cette thérapeutique devra être longtemps poursuivie.

b) Leucémie déjà traitée par différentes méthodes : les cures d'uréthane auront pour but d'espacer les séries de rœntgenthérapie. A ce propos, de nombreux auteurs Storti (71), Torrioli (73), Moeschlin (55), Hirschboeck (32) ont montré que l'uréthane semble sensibiliser les leucémiques aux rayons X.

c) Leucémie radiorésistante ou contre indication à la radiothérapie : l'uréthane trouvera une dernière indication offrant au patient une arme nouvelle pour faire reculer l'échéance fatale dont il est menacé.

Ainsi l'uréthane doit désormais entrer dans la thérapeutique courante antileucémique aux côtés de la rœntgenthérapie tant que ne sera pas découvert un traitement curateur des leucémies.

Vu :

Le Président de la thèse, — *Le Doyen,*

TAPIE — CALVET

Vu et permis d'imprimer

Toulouse, le 24 février 1949

Le Recteur,

Président du conseil de l'Université,

DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

1. — Abbott. — Uréthan in leukémia. — *Whatt's New*, 1948 mai ; p. 12 - 13.
2. — Aubertin (Ch.). — La chimiothérapie des Leucémies. — *Paris Médical* 1947, 31 mai, p. 260 - 266.
3. — Aubertin (Ch.). — Traitement des leucémies par l'uréthane. — *Progrès médical* N° 9 1948, 10 mai, p. 220.
4. — Baillaud (M.). — Contribution à l'étude du traitement des Leucémies. — *Thèse Strasbourg* N° 75, 1948, p. 1-46.
5. — Bedinger (P.-L.), Poncher (H.-G.) and Limarzi (L--R.). — Effect of Uréthan on Leukémia. — *Journal Labor. Clin. Méd.* N° 32, 1947, novembre, p. 1394.
6. — Berman (L.) and Axelrod (R.). — Uréthan in malignan tumors. — *American journal of clinical pathologie*, N° 2 1948, 18 janvier, p. 104 - 130.
7. — Bernard (A.). — Traitement des leucémies myéloïdes par l'uréthane. — *Société médicale de Lille*. Séance du 9 juillet 1947. — In *Journal des Sciences Méd.* de Lille, N° 23 1947, 9 novembre, p. 519 - 520.
8. — Bernard (A.). — Traitement des leucémies myéloïdes par l'uréthane. — *Journal des sciences méd. de Lille*, N° 22 1947, 26 octobre, p. 496 - 498.
9. — Bernheim (F.). — The action of uréthan and urée on the intestins. *Arch. internat de pharmacodyn. et de thérap.*, volume 46, 1933, 15 octobre, p. 169 - 173.
10. — Binet (P.). — Recherches pharmacologiques sur quel-

ques uréthanes et sur la thio-urée. — *Rev. méd. de la Suisse,* volume 13, 1893, décembre, p. 540 - 628.

11. — Bousser (J.), Coblentz (B.) et Brochen. — Action de l'uréthane dans un cas de leucémie myéloïde. — *Bul. méd. Soc. méd. hop. Paris,* 1947, 25 avril, p. 322 - 324.
12. — Bucher. — Wirkungs des urëthans auf cultur in vitro. — *Schweitz méd. Wnsch.* N° 47, 1947, 22 nov., pages 1229 - 1230.
13. — Cadoni (G.), Imperati (L.). — Ricerche, sulla varia azione dei processi di deidregenazione. — *Riv. di pat.* N°6, 1930, p. 67 - 71.
14. — Creskoff (A.-J.), Fitz-Hugh (T.), Frost (J.-W.). — Traitement de la leucémie par l'uréthane. — *Blood the journal of hematology* N° 3, 1948, août, p. 896 - 910. (article non consulté.)
15. — Dumas (J.). — Organisch chemische untersuchungen. — *Ann. de chimie,* vol. 10, 1934, p. 277 - 285.
16. — Duperrier, Rumeau. — Traitement par l'uréthane des leucémies chr. — *Soc. méd. Bordeaux* du 6 fév. 1948 in *presse méd.* N° 42, 1947, 18 juillet, p. 511.
17. — Dustin (P.). — Action cytologique de l'éthyl carbamate et d'autres esters carbamiques chez les souris normales et leucémiques et chez les lapins. — *Britisch journal of cancer* N° 1, 1947, mars, p. 48 - 59.
18. — Dustin (P.). — Les poisons caryoclasiques moyens d'analyse cyto-physiologiques. — *Arch. d'ann. micro.* vol. N° 25, 1929, p. 37 - 48.
19. — Dustin (P.). — Régulation multiplication de la cellule à l'état normal et pathologique. — *Rev. méd. de l'est,* vol. 57, 1929, p. 1 - 49.
20. — Engstrom (R.-M.), Kirschbaum (A.). — Effect of uréthan on mouse myelogeneus leukémia. *Sciences* vol. 105, 1947, 7 mars, p. 255 - 256.
21. — Fellinger (K.), Schmid (J.). — Uréthan und leucocyten atmen. — *Weiner zeitzschrist fur innere médizin* N° 29, 1948, 6 juin, p. 245 - 254.
22. — Fitzenkam. — Traitement des leucémies par l'uréthane.

— *Com. de la Soc. méd. de Strasbourg* du 24 avril 1948. — in *Strasbourg méd.* N° 18, 1948, 25 juin, p. 197 - 200.

23. — Furmer (L.). — The use of uréthan in symptomatic treatment of bronchial asthma. *Journal labor. clin. méd.* vol. 24, 1939, fév., p. 453 - 454.

24. — Gadrat, Grèzes, de Boissezon. — Résultats immédiats obtenus avec l'uréthane dans deux cas de leucémie chronique. — *Soc. méd. Toulouse,* 25 janvier 1949.

25. — Giraud, Cazal, Bertrand. — Action de l'uréthane dans les leucémies. — *C. R. Soc. Biol. de Montpellier et de Languedoc méditerranéen,* séance 18 juillet 1947, in *Presse méd.* 1947, 18 juillet, p. 530.

26. — Goodman (M.-J.), Lewis (H.-P.). — Uréthan in leukémia. — *Journal american méd. association,* vol. 1932, 1946, 28 décembre, p. 1105.

27. — Guinand, Doniol. — Leucémie aigüe et uréthane. *Soc. de Genève,* séance du 9 nov. 1947. — in *Revue méd. de la Suisse Rom.* N° 5, 1948, 25 mai, p. 316 - 317.

28. — Haddow (A.) and Sexton (W.-A.). — Influences of carbamic esters (uréthan) on expérimental animal tumors. — *Nature London* vol. 157, 1946, 30 avril, p. 500 - 503.

29. — Hansen (P.-B.). — Uréthan in leukémia. — *Nordisk méd.* vol. 38, N° 19, 1948, p. 930 - 934. (non consulté.)

30. — Hawkins (J.-A.), Murphy (J.-B.). — The effect of éthyl uréthan anesthésia an the acid-base équilibrium and cell content's of the blood. — *Jour. exper. méd.* vol. 42, 1925, Nov., p. 609 - 618.

31. — Heilmeyer. — Thérapie mit zytestatischen stoffen. — *Ars. Médic.* N° 7, 1947, p. 397.

32. — Hirschboeck (J.-S.), Lindet (M.-C.), Chased, Colon (F.-L.). — Effects of uréthan in the treatment of leukémia and métastatic malignant tumors. — *Journ. american méd. association,* vol. 136, N° 2, 1948, 10 janvier, p. 90 - 95.

33. — Huchard (H.). — Action hypnotique de l'uréthane. — *Bull. Gén. de thérapeutique,* vol. 110, 1886, p. 103 - 110.

34. — Jaffe (W.-G.). — Carcinogénic action of éthyl uréthan on rats cancer résearch. Vol. 7, 1947, fév., p. 107 - 113.

35. — Kartagener (M.). — Uréthan bei leukemie. — *Schweitz méd. wnschr.* vol. 76, 1946, Sept. 7, p. 821 - 822.

36. — Kelemen. — L'uréthane, le mécanisme d'action des nouveaux dérivés carbamidés employés en thérapeutique. — *Le sang,* N° 1, 1948, p. 50 - 56.

37. — Kirschbaum (A.). — Effect of uréthan on maturien of mouse myélegenous leukémia. — *Drocodings of the soc. for. exp. biol. and méd.* vol. 65, 1944, 1er mai, p. 62 - 63.

38. — Kirschbaum (A.). — Bell. et T. Induction of renal glomerular lésions by uréthan in inbred mice susceptible tu spentaneous glomerular néphrites. — *Proc. Soc. expér. biol. et méd.* vol. 64, 1947, janv., p. 71 - 72.

39. — Laham (J.). — Traitement récent des leucémies. — *Inter.-Exter.* N° 3, 1947, juillet, p. 12.

40. — Lambin (P.). — Communicatione au 7me congresso della societa ital. d'hématologia. — *Pavia méd.* N° 29, 1947, 29 juin, p. 530 - 532.

41. — Lapicque (L.-M.). — Influences pharmacologiques sur le complexe chimique uréthane-alcool-antipyrine. — *C. R. des Sces de la Sté de biol. et de ses filiales.* — Tome CXXXV, N° 5, 6, mars 1941, p. 530.

42. — Law (L.-W.). — Effects of uréthan in leukémia lymphogenous. — *Proc. of the soc. for. exper. biol. and méd.* N° 60, 1947, 1er octobre, p. 159 - 161.

43. — Le Breton (E.). — Action de l'uréthane sur l'évolution de l'action spécifique des protides. — *C. R. Soc. biol.* N° 128, 1939, p. 81 - 83.

44. — Lefèvre. — Similitude des actions cytologiques exercées par le phényl uréthane et par la colchicine sur les plantules vagétales. — *C. R. Acad. Sces,* Tome CCVIII 1939, p. 301.

45. — Lereboullet (J.). — L'Uréthane dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes métastatiques. — *Paris méd.,* N° 17, 1948, 1er mai, p. 215 - 216.

46. — Lian (C.). — Traitement des leucémies par l'uréthane. — *Année Médicale pratique*, 1948, p. 220 - 221.

47. — Mailhac (L.). — Contribution à l'étude des uréthanes employées en pharmacie. — Montpellier 1930, N° 195, pages 48 - 64.

48. — Mangenot (G.), Carpentier. — Le Syndrome mitoplasique. — *C. R. Soc. Biol. Paris*, vol. 138, 1944, p. 105:

49. — Maringer (S.). — Uréthan in treatment of leukémia. — *Schweitz Méd. Wnschr.* vol. 77, 1947, 15 janvier, pages 114 - 115.

50. — Moeschlin (S.). — Wirkungs mechanismus des uréthans bei leukémien. — *Expérientia* vol. 3, 1947, 20 mai, pages 195 - 205.

51. — Moeschlin (S.). — Klinische und experimentalles untersuchungen über den wirkungsmechanismus des uréthans. — Manuscrit transmis par la revue *Le Sang*, enregistré sous le N° 1508. (1)

52. — Moeschlin (S.). — Wirkungsmechanismus des uréthans in leukémian. — *Helvétia médica* acta N° 14, 1947, 3 juin, p. 279 - 294.

53. — Moeschlin (S.), Naef (A.). — Einfluss des uréthans auf das blut bild des laboratoriumstiere. — *Schweitz. Méd. Wnschr.*, vol. 78, 1948, p. 458.

54. — Moeschlin (S.). — Die Thérapie des leukémien mit raentgen arsen und uréthan. — *Helvétia médica acta*, vol. 15, fasc. 2, 1948, p. 107 - 128.

55. — Moeschlin (S.). — Zum wirkungsmechanismus des uréthans bei leukémien. — *Helvétia acta* vol. 14, fasc. 3, 1947, p. 206 - 209.

56. — Moeschlin (S.), Meilli (J.). — Einfluss des Uréthans auf das normale blut bild beim menschen. — *Schweitz. méd. wnschr.* vol. 77, N° 52, 1947, p. 1351 - 1354.

57. — Murphy (J.-B.), Strum (E.). — The effect of uréthans on lymphatic leukémia in rats. — *Science* vol. 104, 1946, 1er novembre, p. 427.

(1) Nous remercions la Revue "Le Sang" d'avoir bien voulu nous communiquer cet article avant sa parution par l'entremise du Docteur CAPELLINI.

58. — Nettleship (A.), Henshaw (S.). — Induction of pulmonary tumors in mice with éthyl carbamate (uréthane). — *Journ. Nat. cancer,* vol. 4, 1943, Décembre, p. 309 - 319.

59. — Orlososki (P.). — Traitement des leucémies par l'uréthane. — *Polski tygenik-lekarski,* N°s 43-44, 1947, Oct.-Nov., p. 1232 - 1234. In *annales de biol. clin.* N°s 7-8, Juillet-Août 1948, p. 417 - 418.

60. — Orr (J.-W.). — Pulmonary adénoms given by uréthan in mouse. — Britisch. *Jour. of cancer* N° 3, 1947, Sept., p. 311 - 316.

61. — Orr (J.-W.) — Reports of soc. uréthan for leukémia. — *Britisch méd. Jour.* N° 2, 1947, 18 Oct., p. 629.

62. — Osgood (E.-E.), Chu (I.-T.). — Effets de l'uréthane sur la morphologie nucléaire des cellules des séries de granulocytes telles qu'elles sont observées dans les cultures médullaires et dans le sang leucémique. — *Blood the Jour. of hématologie* N° 3, 1948, Août, p. 911 - 917. (article non consulté.)

63. — Paterson (E.), Thomas (I.-A.), Haddow (A.), Watkinson (J.-M.) — Leukémia treated with uréthan compared with deep X ray thérapy. — *Lancet,* vol. 1, 1946, 11 mai, p. 677 - 682.

64. — Perrault (M.), Vignalou (J.), Baillet (J.). — Action de l'uréthane dans un cas de leucémie myéloïde chronique en poussée aigüe. — *Thérapie,* tome III, N° 2, 1948, pages 49 - 52.

65. — Piney (A.). — Uréthan in chronic myéloïd leukémia. — *Lancet* N° 2, 1947, 22 Novembre, p. 774.

66. — Ravina, Mallarmé. — L'uréthane dans les leucémies. — *Presse Médicale* N° 72, 1948, 11 Déc., p. 871.

67. — Reinhard, Moore, Bierbaum. — Effects of phosphore radio actif in leukémia. — *Jour. labor. and clin. méd.* 1946, Fév., p. 107.

68. — Rouques (L.). — Traitement des leucémies par l'uréthane. — *Presse méd.* N° 12, 1947, 22 Fév., p. 137.

69. — Schmiedeberg (O.). — Uber die pharmakologischen

wirkungen und anwendung einiger carbamisâure-esters. *Arch. expér. path. pharma.*, vol. 20, 1885, Novembre, pages 203 - 205.

70. — Senstein (P.). — Action des toxiques sur la cellule en division. — *Thèse Montpellier* 1941, 20 Décembre, p. 121.
71. — Storti (Ed.). — Valeur de l'uréthane dans le traitement des leucémies et autres hémopathies. — Manuscrit transmis par l'auteur à la Revue *Le Sang*, 17 Sept. 1948, enregistré sous le N° 1536. (1)
72. — Storti (Ed.), Mauri. — Etil urétano nella térapia delle leucémie. — *Minerva méd.* N° 47, 1947, 24 Nov. pages 440 - 448.
73. — Torrioli (M.). — L'urétano étilico nella cura delle leucémie. — *Clinica nuova*, vol. 5, 1947, 26 juillet, pages 61 - 72.
74. — Tortori et Masure. — Primo résultate dell traitamente dei leucémie per l'urétano. — *Acta clinica Belgica*, N° 2, 1947, Mars, p. 142 - 152.
75. — Urteaga (A.), Zavaleata, Diegues (J.). — Traitement des leucémies par les alcylamines. — *Archives pernanos de patologia y clinica* (Lima) tome I, N° 2, 1947, Sept., p. 382 - 472. In *presse méd.* 1948, 6 Oct., p. 708.
76. — Watkins (C.), Cooper (T.), Griffinh. — Emploi de l'uréthane dans le traitement des leucémies. — *Blood the jour. of hematology*, N° 3, 1948, Août, p. 892 - 895. (article non consulté.)
77. — Webster (M.-D.), John (J.). — Uréthan in leukémia. — *Jour. American méd. association*, vol. 135, N° 14, 1947, Décembre, p. 901 - 903.
78. — Weinstein, Mac-Donald. — The antibactérial activity of combinations of ures and uréthane with sulfamides and the affect of the carbamate en paraaminobenzoïc acid and en the solubiliky of sulfonanides. — *The jour. of immunel.*, vol. 54, 1946, 2 Oct., p. 145 - 149.

(1) Nous remercions la Revue "Le Sang" d'avoir bien voulu nous communiquer cet article avant sa parution par l'entremise du Docteur CAPELLINI.

79. — Weir (D.-R.), Heinle iR.-W). — Effects of uréthan in leukémia mouse. — *Proced. of the soc. for expr. biol. and méd.*, vol. 60, fasc. I, 1947, Oct., p. 268 - 270.

80. — Wilkinson and Fletchner. — Effects of β chlorothylamine hydrochlorides in leukémia. — *Lancet*, London, N° 2, 1947, 15 Oct., p. 540.

Impr. P. Julia, 2, rue Temponières — Toulouse